

Aus der Universitäts-Strahlenklinik Marburg/Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. R. du Mesnil de Rochemont

Vergleichende Betrachtung der Ergebnisse verschiedener Behandlungsverfahren beim malignen Melanom

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Ute Linker, geb. Weber
aus Berlin

Marburg 1967

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Aus der Universitäts-Strahlenklinik Marburg/Lahn

Direktor: Prof. Dr. med. R. du Mesnil de Rochemont

**Vergleichende Betrachtung
der Ergebnisse
verschiedener Behandlungsverfahren
beim malignen Melanom**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Ute Linker, geb. Weber
aus Berlin

Marburg 1967

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg



Angenommen von der Medizinischen Fakultät der
Universität Marburg am . 19.12.1967

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: . Prof. Dr. med. R. Siegert

Referent: Prof. Dr. Friedhelm Heß

Correferent: . Prof. Dr. med. R. du Mesnil de Rochemont .

Inhaltsverzeichnis:

I. Einleitung:

Zur Fragestellung

II. Hauptteil:

A Historischer Überblick

B Zum Problem der Melanome

1. Entstehung der Melanome

2. Das makroskopische Bild

3. Differentialdiagnose

4. Histologie

5. Wachstum und Metastasierung

6. Häufigkeit und Lokalisation

7. Alter und Geschlecht der erkrankten
Patienten

8. Diagnostik (spezielle Verfahren)

9. Behandlungsmethoden

C Übersicht über die Weltliteratur; Ergebnisse,
Heilerfolge und Prognose

D Eigenes Krankengut

1. Ergebnisse der verschiedenen Behandlungs-
methoden

2. Kasuistik

III. Diskussion

IV. Zusammenfassung

V. Literaturverzeichnis

Einleitung

Maligne Melanome (m.M.) sind pigmentbildende Geschwülste (MIESCHER). Sie gehören mit zu den unheimlichsten Tumorarten und bieten in bezug auf Genese, Diagnostik und Therapie mehr als alle anderen Hautcarcinome zahlreiche noch ungelöste Probleme (KORTING). Das m.M. zeichnet sich durch sein rapides Wachstum, seine grosse Malignität, seine unberechenbare und oft schrankenlose Metastasierung und seinen verhängnisvollen Verlauf bei ungenügender und unzureichender Behandlung aus (HINTZE; VERHAGEN).

Über die zweckmässige Behandlung dieser Erkrankung gibt es seit über dreissig Jahren heftige Diskussionen und ungewöhnlich zahlreiche Veröffentlichungen, ohne dass bisher einheitliche, allgemein gültige Richtlinien gefunden wurden. "Die Ansichten, ob eine chirurgische, eine radiotherapeutische oder eine kombinierte Behandlung grössere Vorteile bietet, gehen diametral auseinander und werden mit leidenschaftlichem Eifer von den jeweiligen Autoren verfochten" (F. HESS).

Bei Durchsicht der Literatur fällt auf, dass im angelsächsischen Schrifttum fast ausschliesslich die Operation mit Tendenz zur zunehmenden Radikalität als Methode der Wahl beim m.M. angewandt wird, während man im deutschsprachigen Gebiet der kombinierten chirurgisch-radiologischen oder auch der alleinigen Strahlentherapie den Vorzug gibt.

Da die malignen Melanome nur einen ganz geringen Prozentsatz (rund 1 %) aller bösartigen Geschwüre darstellen, kann

man sich nur durch Vergleiche der Ergebnisse aus zahlreichen Kliniken ein Urteil über die Zweckmässigkeit der verschiedenen therapeutischen Möglichkeiten bilden; gleichzeitig muss bei allen Überlegungen dem "sphinxhaften Charakter" (MIESCHER) dieser Tumorform Rechnung getragen werden.

Historischer Überblick

Medizinhistorisch ist die dunkle Farbe das Leitsymptom des Melanoms.

Hippokrates hat als erster einen pigmentierten Naevus beschrieben und auch Celsus war eine als "Melas" bezeichnete Hauterscheinung bekannt (MC. CUNE; MIESCHER).

Melanome werden in der Tiermedizin seit 1784 bei Pferden beschrieben (FARELL).

Es ist das Verdienst von Dupuytren, diese Erkrankung auch bei Menschen erkannt zu haben (1858). Schon früher prägte Laennec in Paris den Begriff der Melanose und rief das Interesse der Ärzteschaft für diese Erscheinung wach; er bezeichnete damit alle schwarzen, geweblichen Veränderungen.

Der noch heute allgemein gebräuchliche Name "Melanom" geht auf Carswell zurück, der im Jahre 1833 eine Vorlesung über dieses Thema vor der medizinisch-chirurgischen Gesellschaft von Edinburgh hielt und auch zwei Fälle anführte (MC. CUNE).

Über 25 Fälle von melanotischen Tumoren berichtet Paget im Jahre 1865, bei denen in 18 Fällen der Primärtumor chirurg-

gisch entfernt wurde. Nur 5 von den 18 Patienten lebten länger als 4 Jahre.

Paget wie auch Virchow (1859) haben zuerst auf den Zusammenhang zwischen malignem Melanom und Pigmentnaevi hingewiesen und auf die cancerogene Wirkung des Traumas aufmerksam gemacht. Virchow war es auch, dem eine unterschiedliche Pigmentierung innerhalb des Melanoms auffiel, und der Tumoren beschreibt, die bis auf kleinste Teile farblos sind.

Während bislang die Melanome als eine besondere Variation der Carcinome angesehen wurden, verweisen Strohmeyer und Virchow auf das Vorkommen melanotischer Sarkome (MIESCHER).

Auf Unna (1896) geht die Theorie des epithelialen Ursprungs der Naevuszellen zurück. Gleichzeitig vertrat er die Ansicht, dass alle Melanome aus diesen Zellen entstehen und somit epithelialen Ursprungs sind (FARELL). Diese Veröffentlichung zog zahlreiche Untersuchungen nach sich, die sich alle mit dem Ursprung dieser Geschwulstart beschäftigten. Die verschiedensten Meinungen wurden geäußert, die Mehrheit allerdings schloss sich der Unna'schen Theorie an.

Aber nicht nur über Hypothesen der Entstehung, sondern ganz besonders auch über die Art der besten Behandlung der malignen Melanome gab es heftige Auseinandersetzungen zwischen den einzelnen Forschern.

1907 beschrieb Handley die Ausbreitung von Melanomzellen entlang den Lymphwegen und den Fascien und 1908 setzte sich Pringle als erster für die "bloc dissection" des Tumors ein,

d.h. für die Entfernung der Geschwulst, der Lymphabflüsse und der regionären Lymphknoten (MC. CUNE).

1910 werden von Werner und Caan 3 Fälle von Melanomen veröffentlicht, die auf eine Radiotherapie zumindest für eine gewisse Zeit gut angesprochen hatten, wenn auch eine endgültige Heilung nicht erreicht werden konnte.

Berven, Ravaut und Ferrand erklärten die Elektrokoagulation als Behandlungsmethode der Wahl. Aber bereits um 1930 wird von verschiedenen Autoren (Evans und Leucutia, Berven, Hintze, Holfelder, Miescher) auf die kombinierte Behandlung durch Excision und Bestrahlung hingewiesen (MIESCHER).

Einen wesentlichen Fortschritt in der Strahlentherapie der Melanome bedeutete die Einführung der Nahbestrahlung, die im Jahre 1932 von Chaoul entwickelt und beschrieben wurde.

Entstehung der Melanome

Über die Genese der malignen Melanome gibt es seit langer Zeit die widersprüchlichsten Ansichten. Im wesentlichen diskutiert man folgende Entstehungsmöglichkeiten:

- a) Die Entstehung aus einem prae-existenten Naevus
- b) Die Entstehung aus der Melanosis circumscripta praeblastomatosa Dubreuilh
- c) Die Entstehung auf normaler Haut und Schleimhaut

- d) Die Entstehung durch Traumatisierung eines Naevus
- e) Die Entstehung durch exogene Faktoren wie z. B. Licht und Klimareize
- f) Die Förderung der Entstehung unter endogenen Einflüssen z. B. Gravidität
- g) Die Entstehung auf Grund besonderer genetischer Bedingungen.

Die Entwicklung des malignen Melanoms aus einem Pigmentnaevus wird von vielen Autoren für die häufigste und wahrscheinlichste Möglichkeit gehalten. ALBERTINI; BULLO; HARTL; MIESCHER; PACK; GERBER u. SCHARNAGEL; ACKERMANN; SCHREUS; ALLEN u. SPITZ; WERNSDÖRFER; EKBLAD; YEATES; EICHHORN vertreten sogar eine gesteigerte Neigung zur Malignität bei wachsenden Pigmentnaevi.

Zur besseren Veranschaulichung sollen einige Autoren mit den von ihnen gefundenen prozentualen Anteilen entarteter Naevi bei malignen Melanomen aufgeführt werden:

G. W. KORTING	30 - 50 %
S. W. BECKER	25 %
H. und L. HERGARTEN	47 %
AFFLECK	33 %
P. H. REITMANN	69 %
E. SODER und G. OTT	44,6 %
ACKERMANN	61 %
G. T. PACK	50 %
H. SCHUERMANN	33 %
H. TH. SCHREUS	50 %

A. C. ALLEN und S. SPITZ, G. H. EKBLAD, H. W. MEYER und ST. L. GUMPORT sowie H. LUBINUS, KALKOFF unterteilen die Naevi folgendermassen:

- a) Junctional nevus = Grenznaevus, aktiver Naevus pigmentosus mit feststellbarer Grenzflächenaktivität der Melanocyten an der Epidermis/Cutis-Grenze.
- b) Intradermal nevus = rein cutaner, ruhender Naevus
- c) Compound nevus = Naevus der aus einem junctionalen und einem dermalen Anteil besteht
- d) Blue nevus = Mongolenfleck.

Bemerkenswert ist, dass sie nur den "junctional nevi" die Fähigkeit der malignen Entartung zuschreiben.

ALLEN, EKBLAD sowie MEYER u. GUMPORT, KREYSEL u. WOTZKA lehnen die Möglichkeit der Entartung eines rein cutanen Pigmentnaevus sehr entschieden ab, "benign cells are not potentially malignant in vitro" (EKBLAD, 1954). Wenn in Ausnahmefällen ein Melanom im Bereich eines intradermalen Naevus gefunden wird, so dürfte es sich mit grosser Wahrscheinlichkeit um zwei voneinander unabhängige Vorgänge handeln. "Die bisher im Rahmen der Melanompathogenese offengebliebene Frage nach der Entartung eines Naevuszellnaevus (N.Z.N.) wird nach neuerer Auffassung dahingehend interpretiert, dass unter besonderen Verhältnissen auch einmal ein Melanom in einem N.Z.N. sich entwickeln kann, aber nicht aus einem N.Z.N. ..." (KREYSEL u. WOTZKA, 1965). Die Verfasser schlossen sich damit der Meinung von SCHREUS an. HERZBERG vertritt ebenfalls die Auffassung "dass die cellulären Elemente eines M. de novo und nicht aus den gutartig-

neoplastischen Zellen eines Naevus entstehen".

Dagegen darf die Entstehung des malignen Melanoms aus der Melanosis circumscripta praeblastomatosa DUBREUILH als gesichert gelten. Lediglich die Zeitdauer, in der sich die Umwandlung abspielt ist verschieden. Nach HERZBERG ergibt sich eine Schwankungsbreite zwischen 6 Monaten und 64 Jahren, der Durchschnittswert liegt bei 13 Jahren (SCHUERMANN u. KORTING). Durch die lange Entwicklungsdauer von der Melanosis circumscripta praeblastomatosa bis zum malignen Melanom ergibt sich, dass ein Teil der Träger dieser Pigmentanomalie die Entartung nicht mehr erlebt, vor allem wenn man berücksichtigt, dass 60 - 70 % dieser melanotischen Veränderungen erst in höherem Alter auftreten ("lentigo malin des vieillards" DUBREUILH 1874).

Die Melanosis circumscripta praeblastomatosa ist eine echte Präcancerose und bedarf der prophylaktischen Behandlung. SCHUERMANN, der sich sehr eingehend mit diesem Thema beschäftigte, hat mitgeteilt, dass 3/4 aller Fälle von Lentigo maligna unbehandelt in ein malignes Melanom übergehen. Die diagnostische Erfassung und die Therapie der M.c.p. bedeutet eine "erfolgreiche Prophylaxe gegen einen der bösartigsten Tumoren".

Die Theorie der Entstehung der m.M. auf normaler Haut, des "Melanom d'emblée", wird nachdrücklich von BECKER u. HERZBERG vertreten, eine Ausnahme bilde nur die Praemelanosis circumscripta.

NIKOLOWSKI schliesst sich der Meinung GARTMANN's an, dass das Melanom u. a. aus einer Epidermis heraus entsteht, die eine von Anfang an maligne verlaufende junctionale Aktivität aufweist. GARTMANN spricht von einem "melanoma in situ". Aber auch viele andere Autoren sind Anhänger dieser Theorie (ALBERTINI, HARTL, SCHUERMANN, FRÄDRICH u. POPPE, KREYSEL u. WOTZKA).

Sehr umstritten ist die Frage, welche Bedeutung die Traumatisierung eines Naevus für die Entstehung eines malignen Melanoms hat. Wenn auch neuerdings die Tendenz dahinzugehen scheint, einen direkten Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Melanoms und einem traumatisierten Naevus abzulehnen, vertreten manche Autoren mit gewichtigen Argumenten die entgegengesetzte Ansicht.

So ist EICHHORN der Meinung, dass jede Art eines Traumas, sei es ständiges Scheuern, Verletzung oder Operation einen aktivierenden Einfluß auf einen wachsenden Pigmentnaevus haben kann. Er schreibt: "Es macht dabei keine logischen Schwierigkeiten, dass bis zur malignen Entartung oft lange Zeit vergeht, denn es ist ja von malignen Tumoren bekannt, (FISCHER-WASELS), dass die Tumorzellen oft erst nach Jahren (GRAFFI) durch das Auftreten eines Wachstumsreizes "wild werden".

Auch FRÄDRICH und POPPE lehnen wegen der Gefahr der Traumatisierung und Entartung jegliche chirurgische Behandlung von Pigmentnaevi ab. Sie beschreiben einen Fall, in dem bei Behandlung einer Rippenfraktur einem Patienten ein klinisch

völlig harmlos erscheinender Pigmentnaevus weit im Gesunden entfernt wurde. Die Histologie ergab einen gutartigen Pigmentnaevus der Epidermis. 14 Monate später traten multiple Rezidive im Operationsgebiet und Metastasen in beiden Achselhöhlen auf.

Auch REITMANN mißt der Traumatisierung allergrösste Bedeutung bei.

H. u. L. HERGARTEN sind der Meinung, dass dem Pigmentnaevus als lokaler Mißbildung eine besondere Disposition zur malignen Entartung gegenüber der Einwirkung von Noxen aller Art zuzuschreiben ist. Auch SODER und OTT kommen nach Durchsicht ihres Krankengutes zu der Ansicht, dass jegliche Art eines Traumas einen wachstumsauslösenden Reiz bedeutet. Sie sehen die Traumatisierung eines Naevus als cancerogene Noxe an.

STÜHMER sowie NIKOLOWSKI halten lediglich ständige Traumatisierungen, z. B. Scheuereffekte durch Kleidung für gefährlich und raten unter solchen Bedingungen zu einer prophylaktischen chirurgischen Entfernung. Die Operation eines Naevus sehen sie nicht als cancerogenen Reiz an. WERNSDÖRFER ist nur ein Fall bekannt, bei dem eine lange und häufig wiederholte örtliche Reizung eines Pigmentnaevus zu einem malignen Melanom geführt hat.

HERZBERG glaubt nicht an einen ursächlichen Zusammenhang zwischen einem akut traumatisierten Pigmentnaevus und der Entstehung eines malignen Melanoms.

Für KALKOFF u. KORTING ist die Entartung eines ruhenden Nae-

vuszellnaevus nach einer im Gesunden durchgeführten Operation ausgeschlossen. "Wenn eine Anamnese im Sinne malignisierender Effekte mechanischer Traumen überhaupt diskutabel scheint, so dürfte aber als Ausgangspunkt weitaus eher ein bereits in Entwicklung begriffenes Melanom und nicht ein Naevus naevocellularis quiescens vorgelegen haben" (KORTING, 1964).

GARTMANN, der sich sehr eingehend mit dieser Frage beschäftigt hat und über ein grosses Krankengut verfügt, kam zu dem Schluß, dass die Melanomentstehung infolge eines einmaligen Traumas auf einen Naevuszellnaevus klinisch nicht haltbar ist. Ob ständige Irritierungen dazu imstande sind, konnte er nicht sicher aussagen.

"Ein Trauma als solches besitzt keine kanzerogene Wirkung" schreibt BÜNGELER (1957). Er vertritt die Meinung, die Rolle des Traumas als "Determinationsfaktor" könne nur dann ernsthaft diskutiert werden, wenn es sich um wiederholte Traumen oder solche mit anschliessenden langen Regenerationsvorgängen handle. Ansonsten kommt für ihn das Trauma nur als "Realisationsfaktor" bei einer bereits determinierten Geschwulstkeimanlage in Betracht.

Exogene Einflüsse wie Licht- und Klimareize als Ursache der Entstehung eines malignen Melanoms halten sowohl PFEIFFER und RÖDER wie auch WILDNER für möglich und wahrscheinlich. Auch PACK hat auf die Bedeutung des Sonnenlichtes bei dem häufigeren Auftreten von malignen Melanomen bei Personen mit extrem blonden oder rotblonden Haaren und pigmentarmer Haut hingewiesen.

Die Frage nach endogenen Faktoren und ihrer wachstumsfördernden oder -hemmenden Wirkung auf ein malignes Melanom ist noch nicht geklärt. Diskutiert wird immer wieder der ungünstige Einfluß einer Schwangerschaft und der Zeit kurz vor und nach der Pubertät auf die Entwicklung und das Wachstum eines Melanoms (HERGARTEN; HARTL; PFEIFFER u. RÖDER; GEORGE; FORTNER und PACK; SODER und OTT; ALLEN; PACK und SCHARNAGEL).

PACK und SCHARNAGEL wie auch MEYER und GUMPORT wiesen darauf hin, dass eine Schwangerschaft 3 - 5 Jahre nach der Behandlung eines malignen Melanoms vermieden werden sollte.

PACK und SCHARNAGEL heben die ausserordentliche Empfindlichkeit der Zellen pigmentierter Muttermäler und Melanome gegenüber hormonalen Reizen hervor.

Ein direkter Einfluß der Schwangerschaft auf die schnellere Entwicklung eines Melanoms wird von KREYSEL und WOTZKA abgelehnt.

Einige Autoren vertreten die Ansicht, dass sich das maligne Melanom auf dem Boden einer latenten, angeborenen und genbedingten Anlage entwickelt (CAWLEY, KRUSE und PINKUS, MEYER-ARENDT).

Zoologen konnten in Tierversuchen eine Genabhängigkeit der Melanomentstehung nachweisen (BREIDER und SCHMIDT; GORDON). Beim Menschen sind genbedingte Melanome erst in wenigen Fällen bekannt geworden (CAWLEY, KRUSE und PINKUS).

LUBINUS vertritt die Induktionstheorie von GRAFFI, wonach die Melanomentstehung nicht auf einer einmaligen Mutation des Genotypus, sondern auf einer irreversiblen Veränderung des Phänotypus der Zelle beruht. Alle Carcinogene sind nach dieser Theorie dazu befähigt, diese Umwandlung herbeizuführen, die sich dann von Zelle zu Zelle weiter vererbt. Danach liegt die Veränderung nicht nur im Chromosomensatz des Kernes, sondern auch in den Mitochondrien und dem Golgiapparat des Zelleibes.

Das makroskopische Bild

Im Anfangsstadium des malignen Melanoms ist das makroskopische Bild davon abhängig, ob das Melanom spontan auf scheinbar gesunder Haut oder Schleimhaut entsteht, ob es sich aus einem Naevus entwickelt oder aus einer Melanosis circumscripta praeblastomatosa (MIESCHER).

Meist bildet sich bei dem Melanome d'emblée zu Beginn ein kleiner bis linsengrosser dunkelbraun bis schwarz gefärbter Fleck, der häufig erst durch seinen Juckreiz, erhöhte Verletzlichkeit, Entzündungszeichen oder blutblasenartige Abhebungen von dem Patienten bemerkt wird. Von der Mitte dieser Veränderung ausgehend beginnt dann eine oberflächliche Infiltration. Dabei wandelt sich die Macula in ein derbes Knötchen um, das entweder plan oder kugelig aussehen kann. Nach einer Traumatisierung beginnt dann dieses Knötchen häufig rasch zu wachsen. Dabei bildet sich meist

ein tuberöser, knolliger oder tief infiltrierender Tumor. Die Grössenentwicklung erfolgt unterschiedlich; es gibt Primärmelanome, die bis zu Apfelgrösse erreichen (MIESCHER).

Die Oberfläche ist oft höckrig und unregelmässig. Meist sieht man sehr früh eine oberflächliche Ulceration. Der grösste Teil der Melanome ist pigmentiert und zwar dunkelbraun bis schwarz, wobei eine gewisse Unregelmässigkeit der Farbintensität innerhalb des Tumors häufig zu finden ist. Allerdings ist das Auftreten eines Melanoms nicht an die Pigmentierung gebunden, es gibt auch amelanotische Tumoren, die durch ihre Unauffälligkeit äusserst schwer zu diagnostizieren sind. Manchmal wird man erst durch das Auftreten von Metastasen auf die richtige Fährte geleitet. Die klinische Wahrscheinlichkeit des Auftretens amelanotischer Melanome ist allerdings gering (MONTGOMERY). SCHUERMAN berichtet aus seinem Krankengut, dass alle "amelanotischen" Melanome doch irgendwo melanotische Bezirke aufwiesen. K. H. BAUER führt das Auftreten dieser amelanotischen Geschwülste auf eine stärkere Entdifferenzierung der Tumorzellen zurück.

Entsteht das maligne Melanom in einem praeexistenten Naevus, so ist häufig ein plötzliches Wachstum desselben das erste Symptom der Malignisierung (GORDON).

Dabei kann es sich sowohl um ein randbetontes Höhenwachstum wie auch um eine Volumenvermehrung lediglich eines Teilbezirkes des Naevus handeln, meist knotig, knollig oder knospenförmig.

Weitere Kennzeichen sind Pigmentverschiebungen innerhalb des Tumors meist mit der Tendenz zur Intensivierung der Farbe, Neigung zur Blutung bei "geringfügigen Alltags-traumen" (HERZBERG), Ausbildung eines roten, entzündlichen Hofes an der Peripherie des Naevus, Ulceration, Juckreiz, Brennen, Schmerzhaftigkeit (ACKERMANN, BAUER, KRESBACH, TOMPKINS, MEYER-GUMPORT, EICHHORN, GERTLER und GARTMANN, BOHNSTEDT, MIESCHER u. a.).

Ein flächenhaftes Wachstum ist sehr viel seltener (BOHNSTEDT).

Von einigen Autoren wird auch besonders auf die Pigmentinfiltration in der Umgebung eines Melanoms hingewiesen z. B. HERZBERG. HARTL spricht von einer "Lymphangitis melanotica".

KORTING beschreibt randständige feine, dunkle, häufig verästelte Linierungen; "stecknadelspitzgrosse Satelliten" in unmittelbarer Nachbarschaft eines Pigmenttumors sichern die Diagnose "malignes Melanom".

Diese Wachstumsvorgänge lassen sich gut mit der Infrarotphotographie erfassen (F. HESS).

Differentialdiagnose

Aus der Vielfalt der makroskopischen Erscheinungen ergeben sich klinisch grosse differentialdiagnostische Schwierigkeiten. Die häufigsten Fehlerquellen sollen hier kurz angeführt werden.

1. Die Melanosis circumscripta praeblastomatosa
DUBREUILH
2. Pigmentierte Naevi aller Formen
3. Das pigmentierte Basaliom
4. Der Morbus Bowen
5. Das hämosiderinspeichernde Histiocytom
6. Die akanthotischen Verrucae seniles (seborrhoidae)
7. Die senilen Keratosen
8. Die teleangiektatischen Granulome
9. Die angiomatösen Geschwülste, insbesondere das Hämangio-
endotheliom und das Angiokeratom
10. Die Epidermoidcyste
11. Das pigmentierte Fibrom
12. Die Tuberculosis luposa, insbesondere der beginnende
Lupus tumidus
13. Das Granuloma reticulosum
14. (Paget's disease of the nipple)
Das Paget-Karzinom der Brustwarze
(KORTING; BOHNSTEDT; HERZBERG; P. HESS; ALLEN; KALKOFF;
VOLKSTÄDT)

ADAIR, PACK und NICHOLSON machen besonders auf die differenzialdiagnostischen Schwierigkeiten beim subungualen Melanom aufmerksam, das abzugrenzen ist von den Panaritien, pyogenen

Granulomen, der Onychomycosis nigricans, Hämatomen, Gangrän, syphilitischen Primäraffekten sowie andersartigen subungualen Tumoren.

Histologie

Das mikroskopische Bild des malignen Melanoms ist äusserst variabel und formenreich und für die Diagnostik von größtem Interesse. "Morphologisch auffallend und fast einzig dastehend ist ein geradezu phantastischer Polymorphismus der Zellformen und der Gewebsstrukturen, nicht selten in ein und demselben Tumor . . . " (MIESCHER).

Wie bei fast allen malignen Tumoren geht auch beim malignen Melanom schon sehr frühzeitig ein organoide regelmässiger Bau verloren. Diese Veränderung braucht nicht generalisiert in der Geschwulst zu finden sein, sondern kann sich auf einzelne kleine Randbezirke beschränken. Auffällig ist beim Melanom das häufige Fehlen einer Stromareaktion (KORTING), das Mesenchym scheint sich völlig passiv zu verhalten, es kommt zu keinerlei zelligen Abschirmungsversuchen der Umgebung. SCHREUS hat beobachtet, dass Gewebe, in welche Melanocyten einwandern oder sich vermehren, keine Abwehrreaktion durch Leukocyten oder Epitheloidzellen zeigen, d. h. die kanzerierten Melanocyten im Melanom müssen als körpereigene Zellen empfunden werden.

Im Gegensatz dazu beschreiben COUPERUS und RUCKER, ALBERTINI sowie auch HERZBERG entzündliche Veränderungen in der

Umgebung des Melanoms als Charakteristikum der Erkrankung.

Der Pigmentgehalt der Tumorzellen kann ausserordentlich verschieden sein; interessant ist, dass das Pigment sowohl intra- wie extracellulär gelagert sein kann (SCHREUS).

Weitere mikroskopische Malignitätszeichen sind die Mitosen, besonders die atypischen Mitosen, Zellanaplasien, Zellverzerrungen, Zellvergrösserungen bis zum Auftreten monströser, manchmal mehrkerniger Zelltypen, das Auftreten von hyperchromatischen Kernen, das Abwandern der Melanomzellen in die Epidermis und die Loslösung einzelner Melanomaggregate (HERZBERG; COUPERUS und RUCKER; KORTING; HARTL; von ALBERTINI).

Riesenzellen mit einem einzelnen bizarren Kern werden von COUPER und RUCKER in 89 % der malignen Melanome beschrieben.

Wichtig ist auch der Nachweis von Melanomzellen in den Blut- und Lymphgefäßen. Die enge Beziehung der Tumorzellen zum Gefäßsystem ist immer wieder betont worden (MIESCHER; KORTING) und wird als Ursache für die schrankenlose Metastasierung des Melanoms angesehen.

Die geschilderte Vielfalt der mikroskopischen Erscheinungen ist nicht regelmässig vorhanden. Im allgemeinen lassen sich zwei morphologische Strukturtypen unterscheiden und zwar

1. der alveoläre Typ

2. der faszikuläre Typ.

Nach MIESCHER ist die Mehrzahl aller Melanome nach dem alveolären Typus gebaut; dabei wird die Tumormasse durch oft nur zarte Bindegewebszüge in mehr oder weniger deutlich hervortretende rundliche und lange plumpe Zellstränge gegliedert. Der faszikuläre Typ ist charakterisiert durch spindelige Zellformen, die auch bogen- und wellenförmig verlaufen können und miteinander anastomosieren. (MIESCHER; v. ALBERTINI; HERZBERG; SCHREUS; SCHIRREN; SCHUERMANN; PINCH; KREYSEL und WOTZKA).

HERZBERG mißt dieser cellulären Zusammensetzung keinerlei prognostische Bedeutung bei, während SCHREUS eine Einteilung der Melanome mit klinisch-prognostischen Konsequenzen vorgeschlagen hat und zwar in faszikuläre bzw. fusozelluläre Melanome von geringer Malignität und in alveoläre und globozelluläre Melanome mit hoher Malignitätsrate.

Das histologische Bild des Melanoms ist durch seine Vielfältigkeit unter Umständen sehr schwer einzuordnen, und es hat deshalb auch immer wieder Stimmen gegeben, die vor einer Überbewertung der histologischen Melanomdiagnose warnten und auf die wenn auch seltene Diskrepanz von histologisch gutartig erscheinender Struktur und biologisch-klinisch überraschend bösartigem Verhalten hinweisen (MÜLLER-MINY; ADAIR; HERGARTEN).

Wachstum und Metastasierung

HAMPERL unterscheidet bei malignen Tumoren zwei Wachstumsformen

1. expansiv kontinuierlich
2. infiltrierend diskontinuierlich.

Unter expansivem Wachstum versteht er eine sich gleichmässig nach allen Seiten ausbreitende Geschwulstmasse und unter infiltrierendem Wachstum eine Einsprossung des Tumors in das umgebende Gewebe. Daraus ergibt sich, dass die Ausbreitung einmal vom Ort des grössten infolge der Zellvermehrung entstandenen Wachstumsdruckes zum anderen vom Ort des geringsten Widerstandes des Gewebes abhängt. Beim kontinuierlichen Wachstum bleibt die Tumorzelle immer in Verbindung mit ihren Nachbarzellen, während diskontinuierliches Wachstum zur Voraussetzung hat, dass sich lebensfähige Zellen von ihren Nachbarn lösen, diese dann an einen entfernten Ort gelangen und sich dort vermehren und eine Metastase bilden.

Für das Melanom trifft besonders das infiltrative, diskontinuierliche Wachstum zu. SYLVEN beobachtete an seinem Krankengut einen relativ benignen Verlauf bei den grossen exophytisch-verrukos wachsenden Melanomen gegenüber den kleinen, infiltrierend wachsenden.

Zu den charakteristischsten Eigenschaften der malignen Melanome gehört die Metastasierungsneigung. Darin liegt auch die eigentliche Ursache ihrer grossen Malignität. MIESCHER schreibt, dass Fälle, bei denen in ganz kurzer Zeit der

gesamte Organismus von Metastasen überschwemmt sei, zu dem Schlimmsten gehöre, "was schrankenloses Tumorwachstum räumlich und zeitlich zu leisten vermag".

Die Metastasierung kann sowohl hämatogen wie lymphogen erfolgen. Von besonderer Bedeutung für die hämatogene Metastasenbildung ist das enge Verhältnis der Melanomzellen zur Gefäßwand. Nach MIESCHER können die Melanomzellen der Endothelhaut der Capillaren unmittelbar anliegen. Der Einbruch in die Gefäße wird durch diese Lage ungemein erleichtert. Begünstigend im Sinne einer Metastasierung wirkt ferner der nur lockere Zusammenhang der Tumorzellverbände (MIESCHER; GRÜNEBERG und EGDELING; HERZBERG; KREYSEL und WOTZKA).

HAMPERL definiert die Entstehung einer hämatogenen Metastase wie folgt:

1. Ablösung vom Primärtumor
2. Verschleppung durch den Blutstrom
3. Steckenbleiben der Tumorzellen bzw. Haften an der Gefäßwand
4. Fibrineinhüllung
5. Vermehrung
6. Durchbrechung der Gefäßwand
7. Weiterwachsen unter Beistellung einer eigenen Gefäßversorgung.

Die enge Beziehung der Tumorzellen zur Gefäßwand und der ausserordentlich lockere Zellzusammenhang der Melanome fördert neben der hämatogenen auch die lymphogene Metastasie-

rung. Es gibt verschiedene Autoren, die die frühe metastatische Ausbreitung auf dem Lymphwege als Hauptform der Verschleppung ansehen (HERGARTEN; GRÜNEBERG und EGGELE; ADAIR; PACK und NICHOLSON).

Diese frühen Absiedelungen über Lymphspalten und Lymphgefäße in die regionären Lymphknoten kann ohne klinische Erscheinungen erfolgen. In etwa der Hälfte der Fälle soll bei äußerlich unveränderten Lymphknoten histologisch eine Metastasierung nachweisbar sein (HERZBERG).

SYLVEN hat die Ausbreitungswege des malignen Melanoms an 197 Krankheitsfällen untersucht und ist zu folgendem Ergebnis gekommen:

- | | |
|--|--------|
| 1. Lokale, lymphogene Metastasen, über mehrere Jahre bestehend, dann Generalisierung | 7,5 % |
| 2. Frühe Lymphknotenabsiedelungen | 54,4 % |
| 3. Gleichzeitige lymphogene und hämatogene Aussaat | 17,0 % |
| 4. Frühe hämatogene Aussaat, eventuell gefolgt von späteren Lymphknotenabsiedelungen | 11,5 % |
| 5. Später Lymphknotenbefall, verzögerte Metastasierung | 7,5 % |

Charakteristisch für die Melanomzelle ist die Fähigkeit, sich nach der Loslösung in allen Organen festzusetzen und zu vermehren, das heißt, die Melanomzelle ist anscheinend "universell organotrop" (MIESCHER). Das erklärt auch die Metastasierung in fast sämtliche Organe des Körpers. Besonders häufig findet man örtliche Hautmetastasen (BOHN-

STEDT). KALKOFF schreibt, dass besonders das Melanom dazu neigt, in der unmittelbaren Umgebung primärer Herde multiple "Tochterherde" zu bilden. Die Größe dieser Absiedelungen variiert zwischen Linsen- bis Faustgrösse, nicht selten ist schließlich die ganze Haut von Metastasen bedeckt.

Die Reihenfolge des Organbefalls wird von den meisten Autoren fast übereinstimmend mit Leber, Lunge, Herz, Gehirn, Knochenmark, Dünndarm, Pankreas, Gallenblase angegeben (RODE; POPPE; KORTING; NOSKO und TAPPEINER; HARTL; BAUER; FISCHER).

Ganz besonders wird von HERZBERG, RODE und MIESCHER auf den häufigen Sitz der Metastasen im Herzen hingewiesen; SCHUERMAN; GREITHER; HARTL und HERZBERG beobachteten einen häufigen Befall des Zentralnervensystems. POPPE und FRÄDRICH sahen in ihrem Krankengut eine auffällig starke Lungenmetastasierung.

Aber nicht immer tritt eine Tumorabsiedelung in absehbarer Zeit nach dem Erscheinen des Primärtumors auf. Zahlreiche Autoren berichten über Fälle einer Spätmetastasierung (SODER und OTT; HERGARTEN; HELLRIEGEL; MIESCHER; P. HESS; MARCHIONINI; RODE).

Tumormetastasen können nach MIESCHER lange Jahre in einer Art Ruhezustand verharren und plötzlich wieder aktiv werden. Ein jahrelanges symptomfreies Intervall bietet also keine Garantie für eine Heilung. Damit wird der Begriff der 5-Jahresheilung beim malignen Melanom fragwürdig.

SCHIRREN beschreibt einen Fall von Spätmetastasierung eines Melanoms der Aderhaut mit einer Latenz von 13 Jahren.

PACK, GERBER und SCHARNAGEL sowie P. HESS konnten eine Generalisierung von 17 Jahren beobachten. Die längste Latenzzeit zwischen Melanombehandlung und Auftreten von Fernmetastasen wird von ALLEN und SPITZ mit 24 Jahren angegeben.

Häufigkeit und Lokalisation

Das Melanom ist eine relativ seltene Erkrankung. SCHUERMAN und WILDNER geben eine Häufigkeit im Rahmen aller bösartigen Geschwülste von 1 - 1,2 % an, und MAC DONALD errechnete eine Melanomfrequenz von 1,8 auf 100 000 Einwohner.

Auch innerhalb des Krankengutes der Kliniken an Krebserkrankungen machen die m.M. nur eine ganz geringe Prozentzahl aus (KORTING). Bezogen lediglich auf die malignen Tumoren der Haut nimmt das m.M. etwa 20 - 25 % ein (POPPE und FRÄDRICH). Erstaunlich ist die Mitteilung einiger Autoren, dass das Vorkommen der m.M. bei Negern vergleichsweise selten ist; (MEYER und GUMPORT, H. HERGARTEN und L. HERGARTEN), kommt es aber zur Ausbildung eines Melanoms, so tritt es auffällig häufig an Körperstellen mit geringem Pigmentgehalt in Erscheinung. So hat man bei Negern über 70 % der Melanome an der Fußsohle, in der Mundhöhle und über 30 % subungual lokalisiert gefunden.

Entsprechend der Verteilung der Pigmentzellen finden sich

die m.M. normalerweise vor allem im Bereich der Haut (80 - 90 %) und der Chorioidea, seltener in den ebenfalls pigmenthaltigen Partien der Analgegend, in den weichen Hirnhäuten, an der Fußsohle, dem Nagelbett und im Bereich des Nasenseptums (BAUER; HOLCIK).

Als Prädilektionssitz der m. Melanome werden übereinstimmend in der Weltliteratur die unteren Extremitäten, Kopf und Hals sowie der Stamm angegeben. (ACKERMANN; HELLRIEGEL; ADAIR; SYLVEN; MEYER und GUMPORT; PFEIFFER und RÖDER; SANTLER; STEIN; WINDEYER; PACK; GERBER und SCHARNAGEL; MIESCHER; SODER und OTT; WILDNER; KORTING; BAUER; GORDON; HOLCIK).

Häufiger Sitz des m.M. ist auch das Auge (SODER und OTT; POPPE; PACK; GERBER und SCHARNAGEL; HERGARTEN; BAUER; GORDON; HARTL; NOTTER; WILDNER).

Seltenere Entstehungsarten des m.M. wie zum Beispiel die oro-nasale Gegend oder der Genitalbereich werden nach BAUER mit 9,1 % bzw. 16 % nach PACK, GERBER und SCHARNAGEL mit 1,8 % bzw. 3,1 % befallen.

Eine subunguale Lokalisation wird von ADAIR, PACK und NICHOLSON mit weniger als 1 % angegeben von PACK, GERBER und SCHARNAGEL mit 2,9 %.

RODE beschreibt drei histologisch gesicherte Fälle, in denen das Melanom vom Nervensystem ausging und zwar in dem einen Fall von der Medulla spinalis, in den zwei anderen von der Dura mater.

Eine Zusammenstellung besonders seltener Primärlokalisationen des malignen Melanoms findet sich bei WILDNER (Gesamtzahl seiner Fälle 1230):

Schleimhäute der oberen Verdauungs- und Atmungswege	10
Mastdarmschleimhaut	10
Gehirn	3
Ohrspeicheldrüse	2
Lungen	1
Mediastinum	1
Nebennieren	1
Knochen (BWS)	1
Brustdrüsen	3
Eierstöcke	1
kleines Becken	1

Eine Melanommetastasierung bei unbekanntem Primärtumor wird von DAS CUPTA, BOWDEN und BERG in 3,7 % und bei PACK, GERBER und SCHARNAGEL in 2,4 % der Fälle beschrieben.

Alter und Geschlecht der erkrankten Patienten

Die malignen Melanome treten in allen Altersstufen auf, sie kommen wenn auch extrem selten schon bei Säuglingen vor. In der Weltliteratur sind fünf Fälle bekannt, bei denen eine transplazentare Übertragung von Melanomzellen der Mutter auf den Foetus wahrscheinlich ist (MIESCHER).

GOTTRON und GERTLER berichten über den Fall eines 5 Wochen alten Säuglings, dessen Mutter an einem Melanom mit Drüsen-

und Knochenmetastasen litt. In der Muttermilch war Melanin nachweisbar. Nach Trinken der Muttermilch wurde die Melaninreaktion im Säuglingsharn positiv, nach Absetzen des Kindes von der Mutterbrust verschwand das Melanin aus dem Harn. Die Reaktion wurde mehrfach geprüft. In diesem Falle wurde das Melanin nicht von dem Säugling selbst gebildet, sondern von der Muttermilch übertragen.

Abgesehen von diesen Ausnahmen und von den juvenilen Melanomen, die eine günstigere Prognose haben, treten die malignen Melanome fast immer erst nach der Pubertät auf, wobei die Frequenz mit zunehmendem Alter konstant ansteigt. Der Zeitpunkt des häufigsten Auftretens wird in der Weltliteratur übereinstimmend mit dem 4. - 6. Lebensjahrzehnt angegeben (WILDNER; NOSKO und TAPPEINER; HERZBERG; KORTING; DAS GUPTA; BOWDEN und BERG; HELLRIEGEL; HERGARTEN; HESS; MIESCHER und SCHÜRCH; VERHAGEN; RODE; SANTLER; REITMAN). Das Absinken der Melanomfrequenz nach dem 70. Lebensjahr beruht auf der grösseren Sterblichkeit in diesen Altersklassen (NOTTER).

Bezüglich der Verteilung der Geschlechter lässt sich in fast allen Statistiken ein geringes Überwiegen des weiblichen Geschlechts beobachten. (HINTZE; HESS; HERGARTEN; ADAIR; PACK und NICHOLSON; STEIN; HERZBERG; MIESCHER; SODER und OTT; NOSKO und TAPPEINER; RODE; SANTLER; PACK; GERBER und SCHARNAGEL; KORTING; KRESBACH; WILDNER). Es gibt Autoren, die diese Differenz mit Unterschieden im endokrinen System erklären und auf den negativen Einfluß einer Schwangerschaft bei der Prognose eines malignen Melanoms verwei-

sen. Andererseits wird die Möglichkeit erwogen, dass Frauen aus kosmetischen Gründen oder weil sie eher "cancer conscious" sind beim Auftreten einer pigmentierten Hautveränderung früher den Arzt aufsuchen. (PACK; GERBER und SCHARNAGEL; KREBACH; KORTING).

Diagnostik der Melanome

1. Klinische Diagnose

Die klinische Diagnose, die sich aus der Anamnese und dem klinischen Aspekt ergibt, ist die älteste und auch noch die gebräuchlichste Methode zur Erkennung des malignen Melanoms. Allerdings ist bei einer rein klinischen Diagnose stets ein gewisser Unsicherheitsfaktor einzukalkulieren, der von den verschiedenen Autoren in unterschiedlicher Höhe angegeben wird. Die Prozentzahl in der Literatur schwankt zwischen 4 % (SCHIRREN) und 50 % (HERZBERG).

WERNSDÖRFER gibt die diagnostische Fehlerbreite mit 31 % an, Stein mit 25 %.

HESS ist der Meinung, dass eine Fehlerbreite von 31 % für einen erfahrenen Kliniker bei kritischer Einstellung und dermatologischer Erfahrung zu hoch gegriffen sei, und daß es Kriterien gäbe, die dem Sicherheitsfaktor einer histologischen Diagnose nicht nachstehen.

Wegen dieser Fehlerbreite, die eine besondere Rolle bei der Beurteilung der Erfolgsstatistiken der Strahlentherapie bei den Verfechtern der operativen Behandlung spielt, treten

viele, besonders die anglo-amerikanischen Autoren, für eine histologische Diagnose ein.

2. Histologische Diagnose

Wohl selten ist ein diagnostisches Verfahren so umstritten gewesen wie die histologische Sicherung der Diagnose des malignen Melanoms, sei es als Probeexcision, sei es als operative Entfernung.

Wie schon erwähnt, treten besonders die anglo-amerikanischen Autoren für die histologische Sicherung und Probeexcision ein. "The mikroskopical picture will be the sole basis for the diagnosis" (COUPERUS und RUCKER) "Diagnosis should be by excisional biopsy only" (MEYER und GUMPORT).

EKBLAD fordert wie auch BECKER bei jeder melanomverdächtigen Hautveränderung eine histologische Diagnose, wobei BECKER aber auf die Gefahr einer Tumorzellimplantation bei diesem Eingriff aufmerksam macht.

Im deutschsprachigen Schrifttum wird bis auf wenige Ausnahmen - wie zum Beispiel NOTTER und VOLKSTÄDT - die Probeexcision (PE) als Erkennungsmöglichkeit des malignen Melanoms abgelehnt wegen der Gefahr der Ausschwemmung von Melanomzellen in die eröffneten Blut- und Lymphgefäße. Es kann zur explosionsartigen Aussaat der Tumorzellen kommen und dadurch die Entwicklung des m.M. beschleunigt werden. (SINNER, HELLRIEGEL, HESS, FRÄDRICH und POPPE, BOHNSTEDT, BAUER, REITMAN). Das maligne Melanom kann durch die PE vom Ruhestadium in das der Ausbreitung und der allgemeinen Aussaat gebracht

werden (CHAOUL und WACHSMANN). HELLRIEGEL hat eine Tabelle der Gegner und Befürworter der PE innerhalb der Weltliteratur zusammengestellt:

PE abgelehnt:	PE empfohlen:
Cade (England)	Ackermann (USA)
Gage (USA)	Andrew (USA)
Hergarten (Deutschland)	Clarke (Australien)
Miescher (Schweiz)	Becker (USA)
Pack (USA)	Duperrat (Frankreich)
Poppe (Deutschland)	Fortner (USA)
Rodé (Ungarn)	Mayer (Belgien)
Bauer (Deutschland)	

Im Gegensatz zur Probeexcision wird die histologische Sicherung der Diagnose durch Radikaloperation allgemein von den Anhängern der operativen und der kombinierten Therapie (Operation und Röntgenbestrahlung) gefordert.

Aber auch die Histologie hat keine absolute Treffsicherheit (STEIN, HESS). JAEGER und DELACRETAZ berichten von einem Fall, bei dem zunächst ein Pigmentnaevus histologisch festgestellt wurde und erst nach dem Exitus der Patientin bei nochmaliger Durchsicht der Schnitte das maligne Melanom diagnostiziert werden konnte.

Die frühzeitige Erkennung einer hämatogenen Metastasierung soll nach HERZBERG durch die Knochenmarkspunktion möglich sein. Der Vorteil der Methode liegt in der Vermeidung jeglicher Irritation des Tumors, sie hat aber den Nachteil, dass das Melanom erst in fortgeschrittenen Stadien erfaßt

wird (RODE).

3. Diagnose durch klinische Laboratoriumsuntersuchungen

Seit Jahren ist man bestrebt, das Melanom mit verschiedenen klinischen Laboruntersuchungen frühzeitig zu diagnostizieren, aber die Ergebnisse sind im allgemeinen noch unbefriedigend und unsicher. Im folgenden sollen die bekanntesten Methoden kurz aufgezählt werden.

I. Bestimmung der Aktivitätszunahme der Tyrosinase

- a) Histochemisch: In verdächtigem Gewebe wird Tyrosinase durch Bildung von Melanin nach Hinzufügen von Tyrosin nachgewiesen. Diese Reaktion zeigt sich in einer Dunkelgefärbung des Gewebsstückchens (FITZPATRICK).

MONTGOMERY benutzt diese Tyrosin-Tyrosinase-Reaktion besonders zum Nachweis amelanotischer Tumoren; er beschreibt eine makroskopisch sichtbare Schwarzfärbung von verdächtigem Gewebe bei Einlegen in Tyrosin.

- b) Im Warburg'schen Apparat: Durch den erhöhten Sauerstoffverbrauch in Melanomen kann die Tyrosinaseaktivität manometrisch bestimmt werden (FITZPATRICK und Mitarbeiter).

- c) Durch das Speicherungsvermögen von C^{14} etikettiertem Tyrosin in Pigmentmälern und Melanomen (POPPE und FRÄDRICH): Nach intravenöser Injektion von 1,0 ml Tyrosinlösung mit einer Aktivität von $10 \mu C/ml$ kommt es zu einer graduellen Speicherung in pigmentierten Tumoren, wobei im malignen Melanom die höchste Aktivität gemessen wird und bereits nach 8 Stunden eine Anrei-

cherung des C^{14} etikettierten Tyrosins nachweisbar ist. Der Aktivitätsnachweis gelingt aber wegen der schwachen Beta-Strahlung des C^{14} nur in den oberflächlichen Pigmentzellen, d. h. einwandfreie Ergebnisse können nur bei ganz oberflächlich gelegenen Geschwülsten verzeichnet werden.

II. Bestimmung der Antityrosinaseaktivität im Serum:

Eine vielumstrittene Methode, die aus dem Arbeitskreis von GRUPPER stammt und den Nachweis der Antityrosinaseaktivität des Serums erbringen soll (HERZBERG).

III. Diagnose durch Anwendung von Radionukliden

Verschiedene Autoren haben bei schnell wachsendem Gewebe mit erhöhtem Stoffwechselumsatz - insbesondere bei maligne entarteten Zellen - eine erhöhte Affinität sowie eine längere Speichermöglichkeit des Isotops zum Radiophosphor feststellen können (BAUER und STEFFEN; KIMMIG; WISKEMANN und HERZBERG; DOERING und WENKER; MARCUS und ROTBLAT).

Nach intravenöser Gabe von radio-aktivem Phosphat (die Menge schwankt zwischen 100 - 250 μ C) kommt es in Melanomzellen sowohl im Kern wie im Protoplasma zu einer vermehrten Radiophosphoraufnahme, die nach BAUER und STEFFEN signifikant höher liegen soll als beim Naevus.

MARCUS und ROTBLAT berichten über eine 4 - 10 mal höhere Speicherung von P^{32} im malignen Melanom im Gegensatz zu Naevi, Warzen und seborrhoidischen Keratosen.

Infolge der geringen Durchdringungsfähigkeit der Beta-Strahlen ist diese diagnostische Methode nur bei intracutanen Melanomen verwertbar. (DOERING und WENKER; RODE). Ausserdem machen KIMMIG und WISKEMANN auf falsch positive Ergebnisse bei entzündlichen cutanen Veränderungen aufmerksam und SCHUMACHER, SCHWARZ und WEISE auf die in ihrer Versuchsreihe gleichhohe Speicherungsfähigkeit des P^{32} in gutartigen Naevi.

IV. Nachweis durch infrarote Spektrographie

CAWLEY, RATHBURN und WHEELER haben durch Untersuchungen von pigmentierten Tumoren im Infrarot-Spektrometer eine bei Melanomen konstante Infrarot-Absorption im Bereich von $8-11 \mu$ gefunden, während sie bei anderen gutartigen pigmentierten Geschwülsten zwischen $2-8 \mu$ lag. Die Verfasser führen dies Ergebnis auf eine höhere Konzentration von Nukleinsäuren im malignen Melanom zurück. Auch VALECCHI und GIANNOTTI weisen auf die Vermehrung der Nukleinsäuren im m.M. im Gegensatz zum Naevus hin.

V. Diagnose durch Infrarotphotographie

Diese Methode ist bei intra- und subcutanen Melanomen anwendbar. Die Infrarotstrahlung durchdringt die Haut bis zum subcutanen Fettgewebe. Die unterschiedliche Reflexion und Absorption von Blut, Gefäßstämmen und Tumoren führt zu photographisch darstellbaren Kontrasten (F. HESS). Kennzeichnend für ein infiltrativ wachsendes malignes Melanom ist im Infrarotbild eine Schwärzung des Kerntumors, der von einem zur Peripherie hin fein aufgefaserten Pigmentsaum als Zei-

chen der Tumordinfiltration umgeben ist. Der Vorteil der Methode liegt in der Vermeidung jeglicher Irritation des Melanoms.

VI. Elektrometrischer Nachweis

Diese Methode, die von MELCER und KISS ausgearbeitet wurde, beruht auf der verschiedenen Polarisationsresistenz einer gesunden Hautstelle und eines malignen Hauttumors. Bei letzterem ist die Polarisationsresistenz deutlich verringert. Dieser Nachweis ist aber für Melanome nicht spezifisch, sondern betrifft ganz allgemein bösartige Hautveränderungen (RODE).

VII. Enzymatische Diagnose

WEBER konnte ein tumorspezifisches und tumorautonomes Vorkommen von Milchsäuredehydrogenase im Melanomgewebe feststellen, welche keine Beziehung zu den Organen besitzt, in denen das Melanom wächst; gleichzeitig war bei 4 von 6 Patienten in der Serumelektrophorese eine Erhöhung der Alpha-2-Globuline feststellbar, die mit einer Erhöhung der Coeruloplasmin- und Haptoglobinwerte verbunden war. Die Veränderungen in der Serumelektrophorese waren damit denen ähnlich, die man bei unspezifischen Entzündungen oder anderen Tumoren antreffen kann, KÄRCHER beobachtete ein Ansteigen der Milch- und Äpfelsäuredehydrogenase im Serum röntgenbestrahlter Melanomkranker und meinte, dass dies ein Zeichen einer besonders guten Strahlensensibilität sei.

VIII. Nachweis durch die Acridin-Fluoreszenzmikroskopie

VALLECHI und GIANNOTI geben an, dass nach Vorbereitung des Gewebematerials, Färbung mit Acridin-Orange-Lösung und Nachbehandlung 29 von 34 histologisch gesicherten Melanomen im Mikroskop eine brillantrote oder orangerote Fluoreszenz im Cytoplasma und in den Nucleoli zeigen. Im Gegensatz zu den Melanomen zeigen Naevi eine grüne Kernfluoreszenz. Melanomartige Rotfluoreszenz bei aktiven Naevi an der Epidermis-Cutis-Grenze soll nach Angaben der Verfasser als Zeichen einer intensiveren Proliferationstendenz gewertet werden. Die Autoren sind, wenn auch mit einiger Zurückhaltung der Ansicht, dass die Acridin-Orange-Fluoreszenzmikroskopie eine wertvolle diagnostische Methode darstelle, besonders zur Differenzierung von gutartigen Naevi und solchen, die zur Malignität neigen.

IX. Diagnose durch Nachweis einer Melanurie

Die Melanurie tritt bei malignem Melanom besonders bei Lebermetastasen auf und ist als Thormählen'sche Reaktion bekannt. Im Urin der Erkrankten werden intermediäre Produkte der Melaninbildung (Indolderivate) ausgeschieden, die entweder spontan zu Melanin oxydieren oder durch Zugabe von Oxydationsmitteln in Melanin übergeführt werden können. Durch die Papierchromatographie kann dieses Melanin, das keine einheitliche Substanz darstellt, in A-B- und C-Arten getrennt werden (LEONARDI).

Der positive Ausfall der Reaktion wird aber meist erst bei einer generalisierten Metastasierung des malignen Melanoms gefunden; er ist damit als Frühdiagnostikum kaum zu verwer-

ten (HERZBERG; KORTING; MIESCHER; KRESBACH).

Behandlungsmethoden

A. Chirurgische Behandlungsmethoden

Wegen der Gefahr der Abschwemmung und Überimpfung von Geschwulstzellen ist bei der chirurgischen Melanombehandlung oberstes Gebot: Keine Lokalanästhesie, sondern Vollnarkose und peinlichste Vermeidung instrumenteller Verletzung des Tumors. "Besser ein Melanom nicht operieren als anoperieren" (SODER und OTT).

Die gebräuchlichsten chirurgischen Methoden sind:

1. Weite lokale Excision

Darunter versteht man die dreidimensionale Entfernung des Melanoms in einem allseitigen Abstand von 5 cm im Gesunden und einer Excision des unter dem Tumor liegenden Gewebes bis zu einer Tiefe von 10 cm (HERZBERG; FARELL). Diese Forderung wird verständlich, wenn man sich klarmacht, dass die sichtbare Pigmentierung des m.M. in der Mehrzahl der Fälle nicht der Ausdehnung der Melanomzellen entspricht. Im amerikanischen Schrifttum wird deshalb die gleichzeitige Entfernung der unter dem Tumor liegenden Fascie empfohlen ohne Rücksicht auf die Grösse des entstehenden Defekts. Oft sind Hauttransplantationen zur Deckung der Wunde nötig (PACK; GERBER und SCHARNAGEL; JORGSHOLM und ENGBAHL).

Eine Sonderform der Excision mit dem Messer ist die Elektrokoagulation. Durch Verkochen wird das Gewebe fixiert und die

Gefahr der Traumatisierung des Melanoms erheblich herabgesetzt. Der Koagulationsverschluß der Blut- und Lymphgefäße verhindert die Ausschwemmung von Tumorzellen. Aus diesem Grunde wird von vielen Autoren bei Excision eines m.M. das elektro-chirurgische Vorgehen gefordert (MIESCHER; SODER und OTT; PFEIFFER und RÖDER; MIESCHER und SCHÜRCH; SCHIRREN; BAUER).

Zur weiteren Fixierung des Gewebes wurde von GRÜNEBERG und EGDELING eine Methode ausgearbeitet, bei der der Tumor und seine Umgebung durch Kohlesäureschnee tief vereist werden. Die vereiste Gewebsplatte wird dreidimensional weit im Gesunden mit dem Diathermiemesser excidiert. Diese CO₂-Ver-eisung soll in Kombination mit schnell nachfolgender elektro-chirurgischer Entfernung die Metastasierungsgefahr während der Operation durch völlige Fixierung der Zellen im vereisten Gebiet und Ausschaltung einer reaktiven Hyperämie verhindern. Anhänger dieser Behandlungsmethode sind u. a. HERZBERG, KORTING, KALKOFF.

2. Excision mit zweizeitiger regionärer Lymphknotenentfernung

Dieses Verfahren wird sowohl bei Verdacht auf Lymphknotenmetastasen als auch routinemässig von einigen Autoren empfohlen. Der Zeitraum zwischen der Melanomexcision und der Lymphknotenentfernung im regionären Lymphabflußgebiet wird durchschnittlich mit 14 Tagen angegeben (YEATES, PACK).

Die Lymphknotenausräumung betrifft den Fettkörper mit allen in ihm eingeschlossenen Lymphknoten und Lymphbahnen.

Begründet wird dieses diskontinuierliche Vorgehen mit der Chance, dass die während der Operation losgerissenen und in die ableitenden Lymphgefäße eingeströmten Melanomzellen in den auszuräumenden Lymphknoten aufgefangen werden könnten (HERZBERG).

3. Monoblocoperation oder "Bloc dissection"

Darunter wird die kontinuierliche einzeitige Entfernung des Tumors der regionären Lymphknoten und des dazwischen liegenden Gewebes verstanden. Diese Methode kommt hauptsächlich im Abflußgebiet der Cervical-Axillar- und Inguinallymphknoten zur Anwendung. Besonders viele Verfechter dieser radikalen Behandlungsmethode findet man im amerikanischen Schrifttum z. B. MC CUNE; BECKER; CHOLNOCKY.

Falls erforderlich, kann dieser Eingriff auf die retroperitonealen Lymphabflußwege entlang den großen Beckengefäßen sogar entlang der Aorta bis zu den Nierengefäßen ausgedehnt werden (BAUER).

4. Amputation

Während Amputationen von amerikanischen Autoren häufig als radikal-chirurgischer Eingriff beim m.M. vorgeschlagen werden, werden sie im deutschsprachigen Raum nur bei ausgedehnten Melanomen der Extremitäten mit tiefgreifenden Infiltrationen oder sehr raschem Wachstum und Zerfall angewandt. Manche Autoren führen die Amputation von Extremitäten auch dann durch, wenn die radikale chirurgische Entfernung des Melanoms nicht zu deckende Defekte hinterlassen würde

(LUBINUS).

Die Amputation von Fingern und Zehen wird von PACK, GERBER und SCHARNAGEL lediglich als weite lokale Excision aufgefaßt.

5. Ultraradikale Eingriffe

Die Neigung zu "operativem Ultraradikalismus" (BAUER) bei gleichzeitig bestehenden Lymphknotenmetastasen ist vornehmlich an amerikanische Namen geknüpft (MEIGS, PRUDENTE, PACK und BOWERS u. a.). Doch sowohl die interthorako-scapulare Amputation wie die Hemipelvektomie und die "in-continuity-Ausräumung der Axilla und Leiste von einer Schnittführung aus konnten bei Vorhandensein von Metastasen keine entscheidende Verbesserung des Behandlungserfolges herbeiführen.

B. Strahlentherapeutische Behandlungsmethoden

1. Nahbestrahlung

Einen entscheidenden Aufschwung nahm die Strahlentherapie der m.M. nachdem von CHAOUL die Nahbestrahlung entwickelt wurde. Zwar hatte man schon früh versucht, die Melanome durch Röntgenstrahlen zu beeinflussen, aber die früher übliche Röntgentiefentherapie blieb fast immer erfolglos, so dass man allgemein der Ansicht war, die Melanome seien strahlenrefraktär. Erst die Nahbestrahlung brachte eine wesentliche Verbesserung der Erfolge, da sie es ermöglicht, durch die beschränkte Herdraumdosis jede erforderliche Strahlendosis am Krankheitsherd zu applizieren, ohne dabei das tiefer liegende Gewebe und die gesunde Umgebung unzumutbar

zu schädigen. Dieser Vorteil der Nahbestrahlung beruht auf dem steilen Energieabfall der die Tiefenwirkung begrenzt, einer Feldebegrenzung in der Fläche durch exakte Einstellung des Bestrahlungstubus und durch fraktionierte Strahlendosierung. Es kommt so zu einer optimalen Dosisverteilung zwischen Tumorgewebe und Tumorbett.

Die Standardbedingungen der reinen Nahbestrahlung sind nach CHAOUL und WACHSMANN (1936), GREINER und NEUMANN (1939): 5 cm Fokus-Haut-Abstand (FHA); 60 kV; Filterung von 0,2 mm CU und eine Gewebshalbwerttiefe (GHWT) von mindestens 1 cm. Später wurde die Röntgenkontaktbestrahlung mit 50 kV durchgeführt und seit 1956 ist in vielen Kliniken die Weichstrahltherapie mit adäquaten Gewebshalbwerttiefen von 0,5 - 2 cm eingeführt worden.

Der Einstellungstubus soll den Umfang des Tumors um 3 cm überragen. Die tägliche Einzeldosis wird bei Bestrahlungsbeginn im Schnitt mit 400-500 R angegeben und kann bis zu einer Gesamtdosis von 10 000 R und höher gesteigert werden.

Über die Höhe der Gesamtstrahlendosis gehen die Meinungen auseinander. AURIG, KROPP, WERNSDÖRFER, KNOLL, POPPE und FRÄDRICH u. a. bestrahlen bis zu 30 000 R. Bei diesen hohen Dosen kommt es selbstverständlich zu starken erosiven Reaktionen der Haut im Bestrahlungsfeld mit Neigung zur Ulceration und Nekrosebildung. CHAOUL und WACHSMANN, MIESCHER, HESS, SCHREUS u. a. vertreten im Gegensatz dazu die Ansicht, dass die Höchstgrenze der Bestrahlung 8 000 R nicht überschreiten sollte, da sonst die Gefahr der Zerstörung des aktiven Gegengewebes besteht. Die Bestrahlung soll

durch Zerstörung der Tumorzellen und die Aktivierung des gesunden Gegengewebes den Anreiz zur Heilung geben. "Ist kein aktives Gegengewebe vorhanden, so können auch höchste Dosen nichts nützen" (P. HESS). Die optimale Dosis braucht also durchaus keine Tumorvernichtungsdosis zu sein.

HELLRIEGEL, HERGARTEN wie auch andere Autoren empfehlen an eine 1. Bestrahlungsserie von 6 000 R nach Abklingen der Hautreaktion eine 2. Serie von 4 000 - 6 000 R anzuschliessen, so dass der Herd eine Gesamtdosis von 10 000 - 11 000 R erhält. Die Rückbildung der Melanome erfolgt häufig erst nach Wochen. Die Vorstellung, je maligner der Tumor desto höher die Dosis ist abwegig und entbehrt jeder experimentellen Begründung (SCHREUS, HELLRIEGEL).

2. Bestrahlung mit schnellen Elektronen am Betatron

Die biologische Wirkung der Strahlung schneller Elektronen unterscheidet sich von der Röntgenbestrahlung durch eine geringere mittlere Ionisationsdichte, begrenzte Reichweite, Dosisanstieg unter der Oberfläche und steileren Verlauf der Dosiseffektkurve (KEPP).

Die elektive Wirkung auf bösartiges Tumorgewebe ist anscheinend grösser als bei der Röntgenbestrahlung. Besonders geeignet ist diese Methode für maligne Hauttumoren und Lymphknotenmetastasen, da die Reichweite der Elektronen im Gewebe in Abhängigkeit von der Energie begrenzt ist. Während KEPP 1951 noch mit 6 MeV am Betatron bestrahlte, gibt HELLRIEGEL in einer Arbeit 1962 eine Tumorbestrahlung von 15 - 20 MeV und eine Bestrahlung der Lymphknoten mit

20 - 30 MeV an. Dabei wird eine Dosis von 7 000 - 8 000 R am Herd verabreicht.

Das Bestrahlungsfeld soll möglichst so gross gewählt sein, dass die Lymphabflußwege des Primärtumors ausreichend erfasst werden.

3. Bestrahlung unter Tiefen- bzw. Halbtiefenbedingungen mit oder ohne Bleisieb wird bei metastatischem Befall des Lymphabflußgebietes oder bei prophylaktischer Bestrahlung der Lymphknoten angewandt, falls keine Elektronenschleuder zur Verfügung steht. Die Gesamtdosis wird im Durchschnitt mit 3 000 R angegeben, höhere Dosen sind meist nicht applizierbar. (PFEIFFER und RÖDER, HELLRIEGEL, TAPPEINER).

C. Kombinierte Chirurgisch-Radiologische Behandlungsmethoden

Die kombinierte Behandlung wird im deutschsprachigen Raum von der Mehrzahl der Autoren beim malignen Melanom als die Behandlungsmethode der Wahl angesehen. Sie hat gleichzeitig den Vorteil der histologischen Sicherung der Diagnose. Jede der möglichen Kombinationen hat ihre Anhänger, wobei die Vorbestrahlung mit anschliessender chirurgischer Entfernung am meisten durchgeführt wird.

1. Vorbestrahlung mit anschliessender Excision

(KRESBACH, HELLRIEGEL, DU MESNIL DE ROCHEMONT, PFEIFFER und RÖDER, MIESCHER, SCHIRREN und SCHEDEL, KALKOFF, VOLKSTÄDT, POPPE, JORDAN, SINNER).

Einige Autoren excidieren sofort nach Abschluß der Bestrahlung, andere warten bis zum Abklingen der Strahlenreaktion der Haut.

2. Excision und Nachbestrahlung

(STEIN, NOSKO und TAPPEINER, HARTL, POPPE).

3. Vorbestrahlung, Excision und Nachbestrahlung

(SANTLER, SCHUERMANN, TAPPEINER).

D. Sonstige Behandlungsmethoden

Immer wieder ist versucht worden, neue Wege und Möglichkeiten zur Behandlung des m.M. zu schaffen, weil die allgemein gebräuchlichen Behandlungsmethoden in ihren Ergebnissen noch unbefriedigend sind.

Aber trotz einer Vielzahl von Behandlungsversuchen zeigte keine Methode eine entscheidende Verbesserung der Heilungschancen, meist blieb es bei einem palliativen Effekt.

1. Behandlung mit Cytostatika

Melanomkulturuntersuchungen von SÖLTZ-SZÖTZ mit Cytostatika (Triäthyleniminobenzochinon, Cyclophosphamid und Äthylhydrazid der Podophyllsäure) zeigten, dass weder eine Hemmung noch eine Vernichtung des Melanomgewebes bei den in vitro Versuchen erzielt werden konnten. Auch bei Metastasen konnten KRESBACH, GERTLER und GARTMANN keinerlei Erfolge verzeichnen.

2. Behandlung mit Tollwutvaccine

Diese Methode wurde von PACK, 1950 veröffentlicht und durch einen Zufall entwickelt. Ein Patient mit metastasierendem Melanom wurde wegen eines Hundebisses mit 14 Injektionen von Tollwutvaccinen geimpft, erstaunlicherweise traten 5 1/2 Jahre keine weiteren Metastasen auf. Die dann auftretenden Hautmetastasen konnten chirurgisch entfernt werden, nach 7 Jahren lebte der Patient noch immer beschwerdefrei.

Nach diesem Ergebnis entwickelte PACK eine Behandlungsmethode mit Tollwutvaccinen und testete sie bei einer Gruppe von Patienten, die sich für den Versuch zur Verfügung stellten, aus. 20 Tage wurde konsequent täglich eine intramuskuläre Injektion von Tollwutvaccinen verabreicht. Nach einer kurzen Pause wurde die Behandlung noch einmal in gleicher Form wiederholt. Die Erfolge waren wechselnd. Während bei vielen Patienten keinerlei Reaktion zu verzeichnen war, sah PACK bei anderen eine gute Rückbildung von Metastasen und zunehmendes Wohlbefinden.

KAMINSKY und KRINER, MOM, ESQUIVEL und POLAK beschreiben ebenfalls ein Sistieren der Metastasierung unter der Therapie mit Tollwutvaccinen.

Im allgemeinen aber haben sich die Hoffnungen, die man in diese Behandlung gesetzt hatte, nicht erfüllt.

3. Behandlung mit dem "Jugendfaktor"

Die Methode von SCHREUS stützt sich auf die Tatsache, dass

sich ein juveniles Melanom bzw. juveniler Naevus wie ein gutartiger Naevus verhält, pathologisch-anatomisch aber als Melanom angesprochen werden muß. Durch mikroskopische Vergleiche konnte SCHREUS feststellen, dass zwischen ganz frischen, punktförmigen Metastasen und einem juvenilen Melanom völlige Übereinstimmung im histologischen Bau besteht. In diesen frühen Metastasen liessen sich keine blastomatösen Anzeichen finden. SCHREUS schloss daraus, dass im kindlichen Alter ein Schutzstoff vorhanden sein muß, der eine Ausbreitung der Naevuszellen im Körper verhindert. Bei Wegfall des "Jugendfaktors" kommt es dann zur allgemeinen Verbreitung der Naevuszellen.

Es wurde nun versucht, diesen Faktor von gesunden jungen Menschen mittels täglicher kleinster Bluttransfusionen von 10 - 20 ml auf Melanomkranke zu übertragen. Die Methode wurde von SCHREUS an desolaten Fällen mit einigem Erfolg erprobt. Die erzielten Ergebnisse zeigten keine Heilung, wohl aber einen Stop der Metastasierung von Melanocyten.

4. Behandlung mit radioaktiven Isotopen

MARCUS und ROTBLAT konnten nach Applikation von 20 mC P 32 sowie weiteren 15 mC P 32 nach einmonatiger Pause eine Wachstumshemmung von Lymphknotenmetastasen beobachten. Eine spätere Autopsie ergab ausgedehnte Nekrosen in den befallenen Lymphknoten. Aber weder die Therapie mit P 32 noch mit radioaktivem Jod brachten einen entscheidenden Fortschritt in der Melanombehandlung. Die Versuche von KORY, TUCKER und MENEELY mit radioaktivem Jod zeigten keinerlei entscheidenden Einfluß auf den Verlauf der Erkrankung. HARTL be-

schreibt die Rückbildung einer Leistenmetastase nach intratumoraler Radiogoldapplikation.

5. Behandlung mit Kortikosteroiden

Der Versuch mit hochdosierter Gabe von Kortikosteroiden, bis 400 mg täglich, konnte das Weiterschreiten der Melanomerkrankung nicht verhindern (GERTLER und GARTMANN; KORTING).

6. Adrenektomie und Exstirpation der Hypophyse

Bei generalisiertem Melanom ist von verschiedenen Autoren die Hypophys- und Adrenektomie vorgeschlagen und durchgeführt worden. Durch die Operation will man Einfluß auf die die Melanombildung stimulierenden Hormone nehmen. Ein deutlicher Stillstand der Metastasierung und eine Rückbildung der Metastasen ist nach solchen Operationen beobachtet worden (PACK). BAUER hat nach Hypophysenausschaltung keine überzeugenden Erfolge gesehen.

Übersicht über die Behandlungsmethoden in der Weltliteratur

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die bevorzugte Behandlungsmethode der bekanntesten Melanomautoren.

Auffällig ist dabei das Überwiegen der rein chirurgischen Behandlung im anglo-amerikanischen Sprachraum und die Bevorzugung der Kombinationstherapie und rein radiologischen Therapie im deutschsprachigen Raum. Wenn in Amerika die Röntgenbestrahlung des m.M. abgelehnt und nur bei inoperablen Tumoren angewandt wird, so liegt es daran, dass dort das

Chacoul'sche Nahstrahlverfahren nicht bekannt ist. In Amerika wird bei einer Melanombestrahlung die klassische Röntgentherapie mit homogener Durchstrahlung des Tumorgebietes praktiziert, die in den Ergebnissen mit der Weichstrahltherapie nicht vergleichbar ist (SCHUERMANN). Erst die Nahbestrahlungsmethode hat die Röntgentherapie diskussionsfähig gemacht. Die Erfolge dieser Methode gehören zum Optimum der bisher möglichen Behandlung des m.M. Das Schrifttum gibt keinen Anhalt für die Überlegenheit radikaler operativer Eingriffe (KALKOFF).

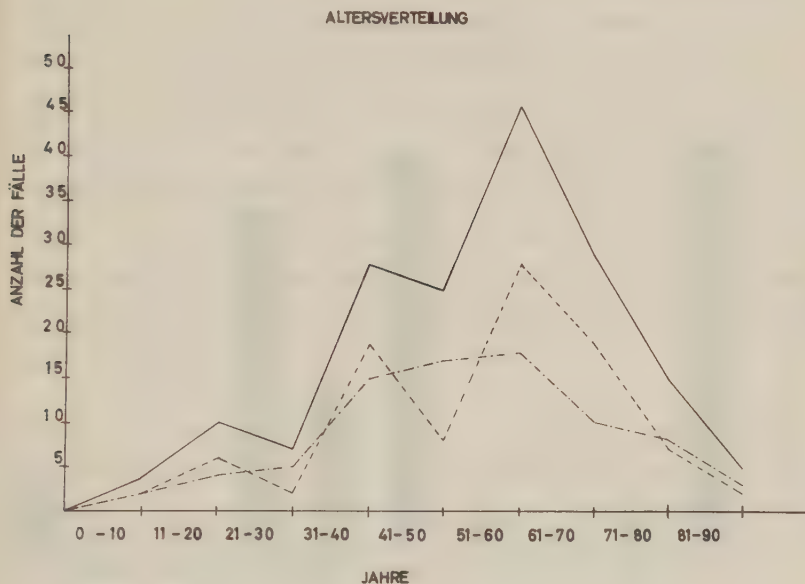
Eigenes Krankengut

1. Behandlungsmethoden und Ergebnisse mit Tabellen

Bearbeitet wurden die Melanomerkrankungen der Jahre 1950-1960 aus der Chirurgischen Klinik, der Dermatologischen Klinik und der Strahlenklinik der Universität Marburg an der Lahn. Die Gesamtzahl der in diesem Zeitraum beobachteten Patienten mit malignen Melanomen beträgt 169, davon sind 93 Frauen und 76 Männer. Der Altersgipfel der Erkrankten liegt zwischen 51-60 Jahren. Das Ergebnis stimmt mit den Angaben der Weltliteratur überein. Auffällig ist bei den Männern eine ganz kontinuierliche Zunahme der Melanome in der Altersverteilungskurve, während bei den Frauen zwei Altersgipfel - zwischen 31-40 und 51-60 Jahren - deutlich zu erkennen sind.

Chirurgische Therapie	Radiologische Therapie	Kombinationstherapie
Yeates	Wernsdörfer	Volkstätt
Soder und Ott	Schreus	Tappeiner
Pack	Poppe und Frädrich	Stein
Miescher und Schürch	Kepp	Schirren und Schedel
Mc Cune	Chaoul und Wachsmann	Schirren
Korting	Reitman	Poppe
Jorgsholm und Engdahl	Müller - Miny	Pfeiffer und Röder
Sylvén	Kropp	Pinch
Herzberg	Knoll	Nosko und Tappeiner
Grüneberg und Eggeling	Jüngling	Miescher
Bauer	P. Hess	du Mesnil de Rochemont
Pack und Scharnagel	Hintze	Kalkoff
Gerlach	H. Hergarten und L. Hergarten	Jordan
Farell	Eichhorn	Hartl
Becker	Chaoul und Greineder	Schuermann
	Aurig	Santler
		Kresbach
		Hellriegel
		Sinner

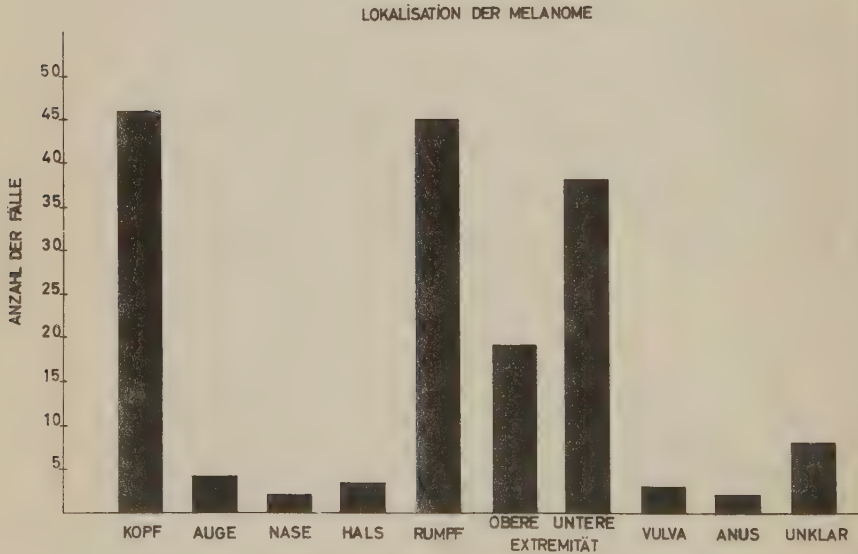
Abb. 1 Altersverteilungskurve bei 169 Melanompatienten:



- Gesamtverteilungskurve
- - - Altersverteilungskurve der Frauen
-.-.- Altersverteilungskurve der Männer

Die malignen Melanome sind vorwiegend an Kopf, Rumpf und der unteren Extremität lokalisiert (Abb. 2). Seltener wurden bei den bearbeiteten Fällen obere Extremität, Auge, Hals und Anorectalgebiet betroffen. In 8 Fällen blieb der Entstehungsort des Primärtumors unklar.

Abb. 2 Lokalisation der Melanome



Das Ausgangssubstrat des malignen Melanoms ist in 66 von 169 Fällen ein entarteter Naevuszellnaevus, dabei war eine eindeutige Traumatisierung des Naevus zwölfmal nachweisbar; in 7 Fällen entstand das maligne Melanom aus einer Melanosis circumscripta praeblastomatosa Dubreuilh. 60 Melanome entstanden auf normaler Haut, bei 36 Melanomen blieb die Entstehung unklar.

Unter den Behandlungsmethoden des Melanoms lag die Kombinationstherapie bei 83 Patienten an der Spitze, gefolgt von der Strahlentherapie bei 51 und der reinen operativen Behand-

lung bei 35 Patienten.

Bei der Kombinationstherapie hielten sich die Vorbestrahlung mit nachfolgender Operation und die Operation mit Nachbestrahlung die Waage. Die Vorbestrahlung, Operation und nochmalige Nachbestrahlung wurde nur bei 6 Patienten durchgeführt. Insgesamt wurden im Stadium I 63 Patienten nach der Kombinationsmethode behandelt, die 3-Jahresheilung betrug 72,7 %, die 5-Jahresheilung 56,3 %. Bei alleiniger Berücksichtigung der histologischen Sicherung der Melanomdiagnose ergab die 3-Jahresheilung noch immer 71,4 %, die 5-Jahresheilung 42,8 %.

Die reine Strahlentherapie wurde im Stadium I bei 39 Patienten angewandt, die 3-Jahresheilung betrug 79,5 %, die 5-Jahresheilung 71,8 %. Allerdings ist die Diagnose "Melanom" vorwiegend klinisch gestellt worden, da es sich ja um die ausschliessliche Strahlentherapie handelte. Nur bei einem ganz geringen Prozentsatz ist die histologische Diagnose noch nachträglich gestellt worden.

Von diesen histologisch gesicherten Melanomen lebten nach 3 Jahren von 8 Patienten noch 4 und nach 5 Jahren von 8 Patienten noch 2.

Zur alleinigen Operation kamen im Stadium I 30 Patienten, bei allen war durch die Operation die histologische Diagnose gegeben. Die 3-Jahresheilung betrug 50 %, die 5-Jahresheilung 36,3 %.

Die Gegenüberstellung der Behandlungsergebnisse im Stadium I ergibt eine deutliche Überlegenheit der Kombinationsmethode

und der Strahlentherapie, auch wenn man bei der letzteren den Unsicherheitsfaktor der klinischen Diagnose in Rechnung stellt. Die operative Therapie steht in ihren Erfolgen besonders bei der 5-Jahresheilung deutlich hinter den anderen Behandlungsmethoden zurück (siehe Tabelle I).

Die Ergebnisse beinhalten die relative Heilungsziffer, die sich aus der Zahl der Lebenden zur Gesamtzahl der Patienten abzüglich der interkurrent verstorbenen ergibt. Bei der Signifikanzberechnung der Ergebnisse ergaben sich deutlich signifikante Werte zugunsten der Kombinations- und der Strahlentherapie (siehe Tabelle II).

Ergebnis der Signifikanzberechnung:

Op/Komb. : P zwischen 2 % und 5 % signifikant zugunsten
der Kombinationstherapie

Op/Str. : P zwischen 1 % und 0,1 % signifikant zugunsten
der Strahlentherapie

Str./Komb.: P zwischen 30 % und 50 % es besteht keine Signi-
fikanz zwischen Str. u. Komb.

Im Stadium II betrug die 3-Jahresheilung der Kombinationsmethode noch 37,5 %, die 5-Jahresheilung 26,6 %; alle Diagnosen waren histologisch gesichert.

Bei der reinen Strahlentherapie lebten nach 3 Jahren noch zwei von 5 Patienten, davon waren 4 Diagnosen histologisch nachgewiesen. Die 5-Jahresgrenze überlebte keiner. Bei der operativen Behandlung erreichten 4 von 5 Patienten die 3-Jahresgrenze und 1 Patient lebte länger als 5 Jahre (siehe Tabelle III).

Tabelle I

Ergebnisse der verschiedenen Behandlungsmethoden des m.M. im Stadium I unter besonderer Berücksichtigung der histologisch gesicherten Fälle.

<u>Stadium I</u>			Histologisch gesicherte Fälle	
Gesamtzahl der Fälle			3-Jahresheilung	5-Jahresheilung
Op. gesamt 30	13 von 26=50%	8 von 22=36,3%	13 von 26=50%	8 von 22=36,3%
Str. gesamt 39	27 von 34=79,5%	23 von 32=71,8%	2 von 4=50%	2 von 4=50%
Komb. gesamt 63	40 von 55=72,7%	31 von 55=56,3%	29 von 44=65,9%	20 von 44=45,4%
Op. + Str. gesamt 26	16 von 22=72,7%	10 von 22=47,2%	15 von 21=71,4%	9 von 21=42,8%
Str. + Op. gesamt 33	22 von 30=73,3%	19 von 30=63,3%	13 von 21=61,9%	10 von 21=47,6%
Str. + Op. + Str. gesamt 5	3 von 4=75%	3 von 4= 75%	1 von 2=50%	1 von 2=50%

Tabelle II

Ergebnisse der Behandlung des m.M. im Stadium I und II

Stadium I und II

	Gesamtzahl der Fälle		Histologisch gesicherte Fälle	
	3-Jahresheilung	5-Jahresheilung	3-Jahresheilung	5-Jahresheilung
Op. gesamt 35	17 von 31=54,8%	9 von 24=37,5%	17 von 31=54,8%	9 von 24=37,5%
Str. gesamt 44	29 von 39=74,3%	23 von 37=61,8%	4 von 8=50%	2 von 8=25%
Komb. gesamt 81	46 von 71=64,7%	35 von 70=50%	35 von 60=58,3%	24 von 59=40,6%
Op. + Str. gesamt 37	20 von 32=62,5%	11 von 31=35,4%	19 von 31=61,2%	10 von 30=33,3%
Str. + Op. gesamt 38	24 von 35=68,5%	21 von 35=60%	15 von 26=57,6%	12 von 26=46,1%
Str. + Op. + Str. gesamt 6	3 von 4=75%	3 von 4=75%	1 von 2=50%	1 von 2=50%

Tabelle III

Ergebnisse der verschiedenen Behandlungsmethoden des m.M. im Stadium II

Stadium II

Gesamtzahl der Fälle		Histologisch gesicherte Fälle	
3-Jahresheilung		3-Jahresheilung	
5-Jahresheilung		5-Jahresheilung	
Op. gesamt	5	4 von 5=80%	1 von 2=50%
Str. gesamt	5	2 von 5=40%	0 von 4= 0%
Komb. gesamt	17	6 von 16=37,5%	4 von 15=26,6%
Op. + Str. gesamt	11	4 von 10=40%	1 von 9=10,1%
Str. + Op. gesamt	5	2 von 5=40%	2 von 5=40%
Str. + Op. gesamt	1	-	-

Tabelle IV

Ergebnisse der verschiedenen Behandlungsmethoden beim m.M. im Stadium III

Stadium III			
Gesamtzahl der Fälle		Histologisch gesicherte Fälle	
3-Jahresheilung	5-Jahresheilung	3-Jahresheilung	5-Jahresheilung
Op. gesamt -	-	-	-
Str. gesamt 7	1 von 7=14,3%	0 von 6=0%	1 von 6=16,66% 0 von 5=0%
Komb. gesamt 2	1 von 2=50%	0 von 2=0%	1 von 2=50% 0 von 2=0%
Op. + Str. gesamt -	-	-	-
Str. + Op. gesamt -	-	-	-
Str.+ Op. + Str. gesamt	-	-	-

Beim Stadium III konnte mit der Strahlentherapie bei 1 von 7 Patienten eine 3-Jahresheilung erreicht werden, ebenso wie bei der Kombinationsmethode (siehe Tabelle IV).

Nach der Erreichung der 5-Jahresgrenze sind noch insgesamt 9 Patienten am Melanom verstorben. Die Spätmetastasierung ist beim malignen Melanom bekannt; trotzdem kann man von klinischer Heilung sprechen, wenn 5 Jahre nach der Behandlung keine Metastasen bestehen. Einen guten Maßstab für die Ergebnisse liefert die absolute Heilungsziffer, d.h. der Prozentsatz aller über 5 Jahre hinaus geheilten Fälle bezogen auf die Gesamtzahl aller beobachteten Fälle.

Die absolute Heilungsziffer betrug bei der Kombinationstherapie 49 %, bei der Strahlentherapie 59 % und bei der alleinigen Operation 26 %.

Tabelle V

Absolute Heilungsziffer bei den verschiedenen Behandlungsmethoden und 169 Melanomerkrankungen.

Absolute Heilungsziffer

	Stadium I	Stadium II
Op.	8 von 30=26,7%	1 von 5=20%
Str.	23 von 39=59%	0 von 5
Komb.	31 von 63=49%	4 von 17=23,5%
Op. + Str.	10 von 26 =38,5%	1 von 11= 9,1%
Str.+ Op.	19 von 33=57,5%	2 von 5=40%
Str.+ Op. + Str.	3 von 5 =60%	0 von 1

Berücksichtigt man bei der ausschliesslich chirurgischen Behandlungsmethode nur die Fälle, die regelrecht operiert wurden, d.h. allseits weit im Gesunden und in Vollnarkose, so ergibt sich eine relative Leistungsziffer von 18,2 %. Die Ergebnisse dieser Methode sind also in der vorliegenden Auswertung eindeutig schlechter.

Die bei den 169 Melanomen gefundenen Behandlungsergebnisse stimmen mit den Ergebnissen der Weltliteratur besonders im europäischen Raum überein. Es ergibt sich eine signifikante Überlegenheit der Kombinationstherapie und der Strahlentherapie vor der alleinigen operativen Behandlungsmethode. Wenn man den Unsicherheitsfaktor durch die klinische Diagnose bei der Bestrahlung, der von den verschiedenen Autoren in unterschiedlicher Höhe angegeben wird, berücksichtigt, so muß man sagen, dass die Kombinationstherapie - Bestrahlung und Operation - die Behandlung der Wahl ist und sein sollte.

Kasuistik

Immer wieder ist in der Weltliteratur auf die Gefährlichkeit unzulänglicher Behandlung pigmentierter Geschwülste hingewiesen und die Probeexcision verdächtiger melanotischer Tumoren sowie eine Traumatisierung im Sinne von Abbinden, Ätzen und Fräsen abgelehnt worden. Trotzdem findet man bei Durchsicht der Krankengeschichten immer wieder anbehandelte Melanome.

Fall I: M.K. weibl. 54 Jahre

Seit ungefähr 1935 bemerkte die Patientin am rechten Bein unterhalb des Knies einen Pigmentnaevus, der 1942 von einem Radikleur entfernt wurde. Kurze Zeit später trat ein Rezidiv auf, das kontinuierlich wuchs. 1946/47 ließ sich die Patientin die "Warze" abbinden. Nach anfänglicher Verkleinerung erneutes Wachstum. Auf Anraten des Hausarztes nochmaliges Abbinden des Tumors und anschliessend Ätzung mit Essigsäure. Es entstand eine starke entzündliche und allergische Reaktion. Nach Abheilung dieser Erscheinungen erneutes Wachstum. 1952 begann die "Warze" nach einer Schnittverletzung zu bluten und übel zu riechen, sie wurde vom Hausarzt operativ entfernt. Als nach kurzer Zeit an der Operationsstelle mehrere Knötchen auftraten, wurde die Patientin in die Strahlenklinik eingewiesen. Bei der Untersuchung fanden sich am rechten Unterschenkel disseminiert erbsgrosse bläuliche Knoten um den Primärtumor und am Oberschenkel. Im Januar 1953 Beginn einer Bestrahlungstherapie im Bereich der Hautmetastasen nach dem Chaoul'schen Nahstrahlverfahren bis zu einer Oberflächendosis von 8 200 R, gleichzeitig wurde eine prophylaktische Bestrahlung der rechten Leistenbeuge bis zu einer Herddosis von 2310 R durchgeführt. Im Mai 1953 nach Auftreten neuer Hautmetastasen nochmalige Bestrahlungsserie mit einer Gesamtdosis von je 10 000 R auf den Primärtumor und die Hautmetastasen in der Umgebung.

Bereits im Juli 1953 waren 13 neue Knötchen am rechten Bein aufgetreten, und da die Patientin einen chirurgischen Ein-

griff ablehnte, wurden sie jeweils mit 8 000 R Gesamtdosis bestrahlt.

Im September desselben Jahres erneute Metastasen, die noch einmal mit einer Gesamtdosis von insgesamt 10 000 R auf die befallenen Hautstellen bestrahlt wurden. Nach Beendigung der letzten Bestrahlungstherapie langsam zunehmende Metastasierung. Der Exitus letalis erfolgte im Mai 1956.

Fall II: M.D. weiblich 38 Jahre

1949 wurde ein "Blutschwämmchen" am rechten Unterarm operativ entfernt. Kurze Zeit später Auftreten von neuen "Blutschwämmchen" am rechten Unterarm, die vom Hausarzt ambulant entfernt wurden. Im April 1950 Überweisung der Patientin zur Bestrahlung zum Röntgenologen, nachdem wiederum ein dunkler Tumor an der bereits zweimal behandelten Hautstelle aufgetreten war. Bei der ersten Excision in 1949 war die histologische Diagnose "malignes Melanom" gestellt worden.

Bei der Einweisung in die Strahlenklinik 1951 bestanden multiple Melanom-Hautmetastasen und Hilusmetastasen, so daß wegen der ausgedehnten Metastasierung nur noch eine palliative Bestrahlung, zum Teil mit Abschnittsbestrahlungen zum Teil mit Entzündungsdosen, angewandt wurde. Nach der Bestrahlungsserie war eine subjektive Besserung der Beschwerden zu verzeichnen. Der Exitus letalis erfolgte im August 1952.

Fall III: K.R. männl. 52 Jahre

Seit vielen Jahren hatte der Patient zahlreiche "Leberflek-

ken". 1961 verletzte der Friseur versehentlich einen dieser Flecken am Kopf links retroauriculär, der schon seit einigen Wochen zu häufigen Blutungen neigte und Schorf bildete. Die Wunde wurde zunächst vom Sohn des Patienten, einem Sanitäter, behandelt. Nachdem keinerlei Heilung zu erzielen war, erfolgte im September 1961 die Operation, die histologische Sicherung und anschliessende Nachbestrahlung des Operationsgebietes. Im Oktober 1962 Auftreten einer bohngrossen Drüse retroauriculär sowie Lymphknotenschwellung im linken mittleren Halsgebiet. Auswärts wurde eine erneute Bestrahlung der Metastasen mit einer Gesamtdosis von je 4 000 R nach dem Chaoul'schen Nahstrahlverfahren durchgeführt. Der Nachweis von Halslymphknoten, sowie retroauriculären und supraclaviculären Metastasen im Januar 1963 führte zur Einweisung in die Strahlenklinik, wo eine Endoxankur durchgeführt wurde, da bei der Hautvorbelastung eine Strahlentherapie nur noch als Palliativbestrahlung in Frage kam. Bei einer Kontrolle im April 1963 fanden sich an der linken Halsseite ein kirschgrosser, derber, verschieblicher Lymphknoten und an der rechten Halsseite ein bohngrosser, gestielter blau-rot schimmernder Tumor mit exulcerierter Oberfläche, gleichzeitig bestand eine starke Klopfschmerzhaftigkeit im Bereich des Kreuzbeines. Kurze Zeit später konnte eine Metastase im 1. LWK röntgenologisch nachgewiesen werden. Wegen der sehr starken Schmerzen erfolgte eine Palliativbestrahlung am Gammatron in 2 Feldern mit einer Herddosis von 1482 R. Zur gleichen Zeit wurde eine stark blutende Hautmetastase operativ entfernt.

Unter der Palliativbehandlung fortschreitende Generalisation der Metastasen. Im Juni 1963 Exitus letalis.

Fall IV: R.B. männl. 47 Jahre

Im Spätsommer 1955 bemerkte der Patient ein blaues Gewächs am Schädeldach, das vom Hausarzt in der Sprechstunde entfernt wurde und histologisch ein malignes Melanom ergab. 1956 traten in der Umgebung der alten Operationsnarbe zwei neue kleine Tumoren auf, die wiederum durch den Hausarzt entfernt wurden. Im Dezember 1956 überwies der behandelnde Arzt den Patienten zur Bestrahlung nach Giessen, wo Lymphknoten am Hals festgestellt wurden. Auf Anraten des Dermatologen wurden 1957 die Lymphknoten operativ entfernt und das Operationsgebiet mit 4 Feldern unter Tiefenbestrahlungsbedingungen bis zu einer Herddosis von je 2 800 R bestrahlt. Unter der Behandlung weitgehende Besserung und Rückbildung der Lymphknotenmetastasen. Exitus letalis 1961.

Obwohl die Entstehung eines malignen Melanoms aus einem Naevuszellnaevus häufig angezweifelt worden ist, gibt es immer wieder Krankheitsverläufe, bei denen die Entwicklung eines Melanoms aus einem angeborenen oder jahrelang bestehenden Naevuszellnaevus nicht zu übersehen ist.

Fall V: Ch. M. weibl. 14 Jahre

Die Patientin hat seit Geburt einen "braunen Flecken" auf der Stirn. Seit Anfang des Jahres 1960 wird der Fleck grös-

ser und blutet nach Verletzung mit dem Kamm. Bei der Aufnahme am 20.6.1960 findet sich über dem linken Stirnhöcker an der Stirnhaargrenze ein ovaler ungefähr fünfmarkstückgrosser, dunkelbrauner Herd mit einer linsengrossen Erhebung am oberen Pol. Lymphknoten sind nicht tastbar. Die Therapie besteht in einer Exstirpation des Tumors in toto am 25.6.1960. Im Juni 1961 trat eine taubeneigrosse Lymphknotenschwellung am linken Unterkieferwinkel auf. Am 27.7.1961 erfolgte die Tonsillektomie; die Lymphknotenschwellung ging postoperativ nicht zurück. Im Januar 1962 wurde der jetzt kleinapfelgrosse Lymphknoten operativ entfernt. Die Histologie ergab eine Metastase eines malignen Melanoms. Die Nachbestrahlung erfolgte am Betatron bis zu einer Herddosis von 6 100 R. Bereits im April desselben Jahres waren Hautmetastasen an der linken Schulter, der rechten Brustseite und der Genitalgegend nachweisbar. Da eine Bestrahlung bei der Ausbreitung nicht mehr möglich war, wurde therapeutisch eine Umspritzung der Metastasen mit Trenimon versucht, allerdings ohne Erfolg. Im Mai 1962 kam es zur Tumorgeneralisation und kurze Zeit später im Juni erfolgte der Exitus letalis.

Fall VI: H.W. männl. 26 Jahre

Der Patient hatte seit Geburt ein Muttermal auf der linken Rückenseite, das er während einer Rippenfellentzündung "wundgelegen" hatte. Trotz Behandlung kam es nicht zur Heilung, sondern die Hautstelle nähte fast 1 1/2 Jahre. Aus diesem Grunde wurde der Patient in die chirurgische Polikli-

nik überwiesen. Die operative Entfernung des Muttermals ergab histologisch einen Naevus pigmentosus. Anfang Dezember desselben Jahres bemerkte der Patient eine Drüsen-schwellung in der linken Axilla, die Metastase eines malignen Melanoms. Nach einer Tiefenbestrahlungsserie bis zu einer Gesamtdosis von 3 800 R bildeten sich die bis zu kastaniengrossen Geschwulstknoten völlig zurück. Bei einer Kontrolle einige Monate später ergaben sich keine Anzeichen für eine erneute Metastasierung. Im April 1952 bemerkte der Patient im Bereich der alten Operationsnarbe einen erbsgrossen Knoten, bei der Kontrolle waren bohnergrosse Lymphknotenschwellungen und Lymphknotenmetastasen nachweisbar. Eine nochmalige Tiefenstrahlentherapie hatte nur noch Einfluß auf die Lymphknotenmetastasen, die sich zurückbildeten. Der Exitus letalis trat im März 1953 ein. Bei der Obduktion fand man Metastasen in Leber, Gehirn, Lunge, mediastinalen Lymphknoten, Beckenserosa, Niere und Gallenblase.

Fall VII: E.S. weibl. 23 Jahre

Seit der Geburt hat die Patientin ein Muttermal am rechten Knie lateral. Im November 1962 wurde beim Ausziehen der Strümpfe eine leichte Verkrustung abgerissen. Seit der Zeit ständiges Nässen des Muttermals. Die Patientin wurde im selben Monat in die Universitäts-Hautklinik Giessen eingewiesen, wo eine Nahbestrahlung des Herdes mit einer Gesamtdosis von 12 000 R, sowie eine Tiefenbestrahlung der rechten Kniekehle und Leistenbeuge durchgeführt wurde. Anschliessend erfolgte die elektrische Abtragung des Tumors. Ende Juli 1963 bemerkte die Patientin ein Knötchen in der rech-

ten Leistengegend, das im August entfernt wurde und histologisch eine Metastase eines malignen Melanoms ergab. Anschliessend erfolgte die Überweisung zur Nachbestrahlung in die Universitätsstrahlenklinik Marburg. Bei der Aufnahme fand man einen Zustand nach Excision, eine kleinfaustgrosse, wenig verschiebliche Schwellung der rechten Fossa ovalis und eine mässige Schwellung des gesamten Beines. Die Bestrahlung wurde am Betatron und Gammatron durchgeführt bis zu einer Gesamtdosis von 6 600 R und einer Herddosis von 5 400 R. Bei einer Kontrolle im Dezember desselben Jahres waren zahlreiche kutane Metastasen von Bohnen-Kleinkirschgrösse aufgetreten. Der gleichzeitig bestehende Brechreiz und die Schlappeit legten den Verdacht auf eine Generalisation mit Lebermetastasen nahe. Der Exitus trat im Januar 1964 ein.

Für die beim malignen Melanom bekannte generalisierte Metastasierung sollen zwei Fälle angeführt werden, die durch Obduktion gesichert wurden.

Fall VIII: M.W. weibl. 38 Jahre

Seit Jahren hatte die Patientin am linken Oberarm eine weisslich aussehende erbsgrosse "Warze", der sie keinerlei Bedeutung zumaß. Im Herbst 1960 zeigte sich eine Wachstumstendenz und braun-schwärzliche Verfärbung dieser Hautstelle. Nach einer Verletzung im März 1961 begann die "Warze" zu bluten, es bildeten sich ein roter Hof und kleine eitrig-pusteln. Der Durchmesser betrug mittlerweile Fünfundmarkstück-

grösse. Die Patientin suchte daraufhin den Hausarzt auf; die "Warze" wurde operativ entfernt. Nachdem die Histologie ein malignes Melanom ergab, erfolgte acht Tage später die radikale Entfernung des umgebenden Gewebes. Als im Juli 1961 axilläre und supraclaviculäre Lymphknoten tastbar waren, wurden die Metastasen mit Tiefenbestrahlungen bis zu einer Gesamtdosis von je 3 200 R behandelt. Anschliessend, im September 1961, erfolgte die Einweisung in die Universitätsstrahlenklinik Marburg, wo aber nur noch eine cytostatische Therapie mit Endoxan durchgeführt wurde. Bereits unter der Behandlung trat eine generalisierte Metastasierung auf. Der Tod erfolgte im Oktober 1961. Die Obduktion ergab Metastasen in den Lymphknoten, der Leber, Lunge, Milz, Gehirn, in den Ovarien, der rechten Mamma sowie multiple Knochen- und Hautmetastasen.

Fall IX: H.K. männl. 53 Jahre

1954 wurde bei dem Patienten ein fingerkuppengrosses, erhabenes, braungefärbtes "Muttermal" an der linken Schulter chirurgisch entfernt, da es bei der Berufsarbeit durch ständiges Scheuern leicht verletzt wurde und dann blutete. Der histologische Befund ergab ein m.M. Im Herbst 1960 traten bei dem Patienten uncharakteristische Gelenkschmerzen, starke Abgeschlagenheit und ein kirschgrosser Lymphknoten im vorderen Rippenbereich auf, der in einem Kreiskrankenhaus entfernt wurde. Anschliessend Einweisung in die Strahlenklinik, wo röntgenologisch zahlreiche bis hühnereigrosse Lungenmetastasen nachweisbar waren. Um die rasche und generalisierte Metastasierung aufzuhalten, wurde im Januar 1961

noch eine Radio-Gold-Spickung der Hypophyse durchgeführt, die aber ohne Erfolg blieb. Der Exitus erfolgte im Februar 1961. Die Obduktion ergab Metastasen in Leber, Milz, Nieren, Peritoneum, Meningen, Gehirn, Peri-, Myo- und Endocard sowie multiple Lungen- und Knochenmetastasen.

Zum Abschluß noch einige ungewöhnliche Krankheitsverläufe:

Fall X: J. Q. männl. 35 Jahre

1955 wurde bei dem Patienten eine Lungenresektion durchgeführt, die histologisch ein Melanosarkom des rechten Lungenunterlappens mit beginnender Metastasierung in einen Hiluslymphknoten ergab. 1956 zweimalige Thorakoplastik rechts wegen Fistelbildung. Seit Juni 1961 Erbrechen und Schmerzen im rechten Oberbauch. Der Patient wurde 6 Wochen stationär wegen einer Cholecystitis behandelt. Bei der Einweisung in die Strahlenklinik im Oktober 1961 waren eine gut faustgrosse druckschmerzhaft Resistenz im Mittelbauch und eine linsengrosse druckschmerzhaft Verhärtung rektal tastbar. Es bestand der dringende Verdacht auf abdominelle Metastasen. Eine Gammatronbestrahlung des rechten Unterbauches konnte keine entscheidende Hilfe mehr bringen. Der Exitus letalis trat im Februar 1962 ein.

Fall XI: K.H. männl. 47 Jahre

Seit Dezember 1956 verspürte der Patient Kraftlosigkeit im Zeigefinger rechts sowie ein taubes Gefühl in der rechten Hand, das auf den ganzen Arm und die rechte Gesichtshälfte übergriff. Ende Dezember trat dreimal eine Bewusstlosigkeit

mit leichten Krämpfen der rechten Körperseite auf. Der Patient war arbeitsunfähig und wurde Anfang Januar 1957 in die Nervenklinik eingewiesen, wo mehrere Anfälle vom Jackson-Typ beobachtet wurden. Bei der Einlieferung in die Strahlenklinik Ende Januar 1957 fand sich eine dicht pigmentierte, unregelmässig erhabene Geschwulst im linken Halsdreieck, gleichzeitig mehrere Hautmetastasen zum Teil auch unpigmentiert über den ganzen Körper verteilt. Die Excision eines Tumors ergab die Diagnose "Metastase eines malignen Melanoms". Therapeutisch wurden die Hautmetastasen nach dem Nahstrahlverfahren mit einer Gesamtdosis von je 3 000 R und die beiden ebenfalls nachgewiesenen Hirnmetastasen mit dem Konvergenzbestrahlungsgerät bestrahlt. Aber bereits unter der Behandlung traten Lungenmetastasen auf. Der Exitus erfolgte Anfang März 1957.

Fall XII: A.W. männl. 35 Jahre

Im August 1957 verspürte der Patient ein Druckgefühl in der Magengegend, das unabhängig vom Essen auftrat. Es folgte eine fünfwöchige Gastritisbehandlung. Da keine Besserung zu verzeichnen war, wurde der Patient zur Beobachtung stationär aufgenommen. Bei der Untersuchung fand sich ein kleiner Knoten unter der Bauchdecke oberhalb des Nabels, der als Bruch angesehen und operiert wurde. Postoperativ trat ein ebensolcher Knoten in der linken Achselhöhle auf, der auch entfernt wurde. Die Histologie ergab die Metastase eines malignen melanotischen Tumors. Nach der Entlassung litt der Patient zunehmend an Verstopfung, Kreuzschmerzen und Gewichtsabnahme.

Bei der Einweisung in die Strahlenklinik im Oktober 1957 bestand bereits eine generalisierte Metastasierung. Es wurde nur noch eine palliative Tiefenbestrahlung der Ileo-sacralregion durchgeführt bis zu einer Gesamtdosis von je 5 400 R.

Der Exitus trat im Dezember 1957 ein.

Diskussion

Die Behandlungsmethoden beim malignen Melanom sind noch immer Diskussionsthema. Trotz vieler Versuche haben sich bisher nur drei Behandlungsarten als mehr oder weniger günstig erwiesen, die jeweils von den verschiedenen Verfechtern mit Leidenschaft und Unnachgiebigkeit vertreten werden.

1. Die rein operative Behandlung

Im allgemeinen kommt dabei die weite lokale dreidimensionale Excision des malignen Melanoms zur Anwendung mit einem allseitigen Abstand von 5 cm im Gesunden und einer Entfernung des unter dem Tumor liegenden Gewebes bis zu einer Tiefe von 10 cm. Diese Forderung wurde gestellt, nachdem man entdeckt hatte, dass die sichtbare Pigmentierung keineswegs der Ausbreitung der Melanomzellen entsprach.

Sonderformen der weiten lokalen Excision sind die Elektrokoagulation und die Kohlensäureschneevereissung die beide das Ziel haben, durch Verschluss der Blut- und Lymphgefäße und Gewebsfixierung die Metastasierungsgefahr herabzusetzen. Aus diesem Grunde wird bei der chirurgischen Melanombehand-

lung die Vollnarkose gefordert, da bei der Lokalanaesthesie die Gefahr der Zellabschwemmung und der Überimpfung von Geschwulstzellen zu groß ist.

Im amerikanischen Schrifttum wird als Operationsform die Monoblocoperation oder "bloc dissection" vertreten, darunter versteht man die kontinuierliche, einzeitige Entfernung des Tumors, der regionären Lymphknoten und des dazwischen liegenden Gewebes.

2. Die strahlentherapeutische Behandlung

Seit der Einführung der Nahbestrahlung durch Chaoul konnte eine wesentlich erfolgreichere Strahlentherapie durchgeführt werden. Der Vorteil dieser Methode beruht auf dem steilen Energieabfall der die Tiefenwirkung begrenzt, einer Feldbegrenzung in der Fläche durch exakte Einstellung des Bestrahlungstubus und durch fraktionierte Strahlendosierung. Es kommt so zu einer optimalen Dosisverteilung zwischen Tumorgewebe und Tumorbett. Seit 1956 wird als Oberflächentherapie das Dermopangerät in adäquaten Gewebshalbwertttiefen benutzt. Seit 1958 kommen in den grösseren Strahlenkliniken zunehmend schnelle Elektronen zur Anwendung, da diese wegen ihrer begrenzten Reichweite das Tumorbett in idealer Weise schonen. Bei der Einstellung soll der Tubus den Umfang des Tumors reichlich überragen. Die tägliche Bestrahlungsdosis wird bei Behandlungsbeginn mit 400 - 500 R angegeben und später mit 200 R pro Bestrahlung weitergeführt bis zu einer Gesamtdosis von 8 000 R und höher. Eine Überschreitung von 8 000 R während einer Bestrahlungsserie wird von manchen

Autoren abgelehnt, da sonst die Gefahr der Zerstörung des aktiven Gegengewebes besteht. Durch die Bestrahlung soll eine Zerstörung der Tumorzellen und eine Aktivierung des gesunden Gegengewebes erreicht werden.

3. Die kombinierte chirurgisch-radiologische Behandlung

Im deutschen Sprachraum wird diese Methode von der Mehrzahl der Autoren als die optimale angesehen. Bewährt haben sich die Vorbestrahlung mit anschliessender Excision und die Excision mit nachfolgender Bestrahlung. Der Vorteil der rein chirurgischen Behandlung gegenüber der reinen Strahlentherapie liegt in der Sicherung der Melanomdiagnose durch die Histologie, der offensichtliche Nachteil in der oft unvermeidbaren Läsion des Tumors und der großen Metastasierungsgefahr durch Abschwemmung von Tumorzellen in eröffnete Blut- und Lymphgefäße. Die Metastasierungsgefahr ist somit bei der Bestrahlung eines malignen Melanoms weitgehend ausgeschlossen, allerdings fehlt die histologische Sicherung der ausschließlich klinisch gestellten Diagnose. Die deutlichen Erfolgsstatistiken der Strahlentherapie beinhalten somit eine gewisse Fehlerbreite durch Fehldiagnosen, die von Gegnern dieser Methode mit 40 % angegeben werden.

Die Ablehnung der Strahlentherapie von den amerikanischen Autoren und der Hinweis auf die Mißerfolge der Röntgentherapie sind verständlich, wenn man berücksichtigt, dass das Nahstrahlverfahren in Amerika kaum bekannt wurde und die Mißerfolge der Melanombehandlung bei üblicher Röntgentiefen- oder halbtiefentherapie erklärlich sind.

Wir sehen, wie die Mehrzahl der Autoren, die chirurgisch-radiologische Behandlung des malignen Melanoms als die Methode der Wahl an, da sie sowohl die histologische Sicherung durch die weite lokale Excision in Vollnarkose wie auch die allgemein übliche Bestrahlung am Weichstrahlgerät oder der Elektronenschleuder bis zu einer Gesamtdosis von 8 000 R umfaßt. Bei Vergleich der Statistiken fällt eine deutliche Überlegenheit dieser Behandlungsmethode gegenüber der rein operativen Therapie auf, wenn man gleichzeitig bei den Erfolgen der reinen Strahlentherapie den höchsten Maßstab der Fehlerbreite mit 40 % anlegt.

In den Jahren 1950-1960 wurden an der chirurgischen Klinik, der dermatologischen Klinik und der Strahlenklinik insgesamt 169 Melanomkranke behandelt.

Bei der Wahl der Behandlung wurde die Kombinationstherapie in 83, die reine Strahlentherapie in 51 und die Operation in 35 Fällen angewandt.

An Hand dieses Krankengutes konnte eine ganz deutliche Überlegenheit der Strahlentherapie und der Kombinationsbehandlung mit signifikanten Ergebnissen festgestellt werden, selbst wenn man die durch die ausschließlich klinische Diagnose einkalkulierte Fehlerbreite bei der Strahlentherapie berücksichtigt.

Bei der Kombinationsmethode betrug die 3-Jahresheilung 72,7 %, die 5-Jahresheilung 56,3 %.

Bei ausschließlicher Bewertung der histologisch gesicherten Melanome ergab sich noch immer eine 3-Jahresheilung von

71,4 % und eine 5-Jahresheilung von 42,8 %.

Im Gegensatz dazu betrug die 3-Jahresheilung bei dem chirurgischen Vorgehen nur 50 %, die 5-Jahresheilung 36,3 %.

Die reine Strahlentherapie konnte eine 3-Jahresheilung von 79,5 % und eine 5-Jahresheilung von 71,8 % erzielen.

Die absolute Heilungsziffer im Stadium I beträgt bei der Operation 26,7 %, bei der Strahlentherapie 59 % und bei der Kombinationsmethode 49 %.

Allerdings sind die Diagnosen der reinen Strahlentherapie mit nur wenigen Ausnahmen nicht histologisch gesichert, so dass eine gewisse Fehlerbreite in Rechnung gestellt werden muß. Man kann aus diesem Grunde auch der kombinierten chirurgisch-radiologischen Behandlungsmethode den Vorzug geben, Fehldiagnosen sind durch die Histologie im Anschluß an die Operation ausgeschlossen.

Eine Überlegenheit der rein chirurgischen Behandlung wie sie besonders im angloamerikanischen Schrifttum immer wieder betont wird, ist nicht nachweisbar. Die Ergebnisse stehen deutlich hinter denen der Kombinationsmethode und der Strahlentherapie zurück. Bei ausschliesslicher Berücksichtigung der nach den maximal geforderten chirurgischen Bedingungen - Vollnarkose, weite lokale Excision - operierten Fällen ergab sich sogar nur eine Leistungsziffer von 18,2 %.

Die von den Gegnern der Strahlentherapie immer wieder vorgebrachten Einwände der Wirkungslosigkeit dieser Methode können sowohl durch die Ergebnisse der Strahlentherapie wie

der Kombinationsmethode widerlegt werden. Die Erfolge der Operation steigen in Kombination mit der Strahlentherapie signifikant an.

Zusammenfassung

In den Jahren 1950 - 1960 wurden in der chirurgischen Klinik, der dermatologischen Klinik und der Strahlenklinik insgesamt 169 Melanomkranke behandelt. Davon sind 93 weibliche und 76 männliche Patienten. Der Altersgipfel der Erkrankten liegt zwischen 51 - 60 Jahren. Die Lokalisation der Melanome betrifft überwiegend den Kopf, Rumpf und die untere Extremität. Bei der Wahl der Behandlung wurde die Kombinationstherapie in 83, die reine Strahlentherapie in 51 und die Operation in 35 Fällen angewandt. An Hand dieses Krankengutes konnte eine deutliche Überlegenheit der Strahlentherapie und der chirurgisch-radiologischen Kombinationsbehandlung mit signifikanten Ergebnissen festgestellt werden. Die 5-Jahresheilung im Stadium I bei der Strahlentherapie betrug 71,8 %, bei der Kombinationsbehandlung 56,3 %. Das Ergebnis der rein chirurgischen Behandlung lag bei einer 5-Jahresheilung von 36,3 %.

Bei Berücksichtigung der regelrecht operierten Fälle, d.h. weite lokale Excision und Vollnarkose, wurde sogar nur eine relative Leistungsziffer von 18,2 % erreicht.

Da bei der Strahlentherapie die Diagnose des malignen Melanoms fast ausschliesslich klinisch gestellt wird, muß stets eine gewisse Fehlerbreite durch Fehldiagnosen einkalkuliert

werden, die bei der Kombinationsbehandlung durch die histologische Sicherung der Diagnose wegfällt. Damit wiegt die Leistungsziffer von 56,3 % günstiger Ergebnisse bei der Kombinationsbehandlung schwerer als die Heilungsziffer der alleinigen Strahlentherapie. Wir halten deshalb die radiologisch-chirurgische Therapie für die Methode der Wahl bei der Behandlung des malignen Melanoms.

Im übrigen wurde in der Arbeit auf die Geschichte des Melanoms, die Entstehungsmöglichkeiten, das makroskopische und mikroskopische Erscheinungsbild, die Metastasierung, die Methoden der Diagnostik und die verschiedenen Behandlungsmethoden eingegangen.

Literaturverzeichnis

1. ACKERMAN, L.V.

Malignant melanosoma of the skin. Clinical and pathologic analysis of 75 cases.

Amer. J. Clin. Path. 18 (1948) 602-624

2. ADAIR, F.E., PACK, G.T. und NICHOLSON, M.E.

Mélanomes sous unguénaux et leur diagnostic différentiel.
A propos de quatre cas.

Bull. Assoc. franc. Etude Cancer 19 (1930) 549-566

Ref. Zbl. Haut- u. Geschl. Kr. 36 (1931) 445

3. v. ALBERTINI, A.

Histologische Geschwulstforschung

Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1955

4. ALLEN, A.C.

A reorientation on the histogenesis and clinical significance of cutaneous nevi and melanomas.

Cancer 2 (1949) 28-56

5. ALLEN, A.C. und SPITZ, S.

Histogenesis and clinocopathologic correlation of nevi and malignant melanomas.

Arch. of Dermat. Syph. 69 (1954) 150-171

6. AURIG, G.

Das Melano-Zytoblastom ein diagnostisches und therapeutisches Problem.

Zbl. f. Chir. 3 (1955) 112

7. BAUER, F.K. und STEFFEN, CH.G.
Radioactive phosphorus in the diagnosis of the skin tumors.
J. A. M. A. 158 (1955) 563-565
8. BAUER, K.H.
Das Krebsproblem
Springer Verlag 1963
9. BECKER, S.W.
Pitfalls in the diagnosis and treatment of melanoma.
Arch. of Dermat. Syph. 69 (1954) 11-25
10. BREIDER, H. und SCHMIDT, E.
Melanosarkome durch Artkreuzung und Spontantumoren bei Fischen.
Strahlen Th. 84 (1951) 498
11. BODE, H.G.
Die Behandlung des Melanoms.
Dermat. Wschr. 144 (1961) 1064
12. BOHNSTEDT, R.M.
Diagnose und Differentialdiagnose des malignen Melanoms.
Strahlentherapie 107 (1958) 354
13. BULLO, E.
Risultati della radiotherapia dei melanoblastome.
Radiol. med. 26 (1936) 949-963
Ref. Zbl. Haut u. Geschl. Kr. 65 (1940) 171
14. BÜNGELER, W.
Über den Zusammenhang zwischen Trauma und Melanom.
Münch. Med. Wschr. (1957) 209

15. CAWLEY, E.P., KRUSE, T. und PINKUS, H.K.
Genetic aspects of malignant melanoma.
Arch. of Dermat. Syph. 65 (1952) 440-450
16. CAWLEY, E.P., RATHBURN, D. und WHEELER, G.E.
Infrared spectroscopic studies of pigmented thin tumors.
Arch. of Dermat. Syph. 70 (1954) 748-753
17. CHAUL, H. und GREINER, K.
Die Behandlung des malignen Melanoms mit der Röntgennah-
bestrahlung.
Strahlentherapie 56 (1936) 40
18. CHAUL, H. und WACHSMANN, F.
Die Nahbestrahlung
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1953
19. COUPERUS, M. und RUCKER, R.C.
Histopathological diagnosis of malignant melanoma.
Arch. of Dermat. Syph. 70 (1954) 199-216
20. DAS GUPTA, T., BOWDEN, L. und BERG, J.W.
Malignant melanoma of unknown primary origin.
Surg. Gyn. Obst. 117 (1963) 341
21. DOERING, P. und WENKER, H.
Nachweis und Erkennung von Melanoblastomen der Haut nach
Gabe von Radiophosphor.
Münch. Med. Wschr. (1957) 594
22. EICHHORN, H.J.
Melanome der Haut, ein Beitrag zur Frage ihrer Maligni-
tät und Behandlung
Strahlentherapie 83 (1950) 73

23. EKBLAD, G.H.

Treatment of benign pigmented moles.

Arch. of Dermat. Syph. 70 (1954) 399-410

24. FARELL, H.J.

Cutaneous melanomas.

Arch. of Dermat. Syph. 26 (1932) 110-124

25. FISCHER, W.

Wissenschaftlicher Verhandlungsbericht der Chirurgen-
Tagung der Deutschen Demokratischen Republik in Ber-
lin 1952.

Zbl. f. Chir. 43 a (1952) 1897-1899

26. FITZPATRICK, TH.B.

Human melanogenesis. The tyrosinase reaction in pigment
cell neoplasms, with particular reference to the malignant
melanoma: preliminary report.

Arch. of Dermat. Syph. 65 (1952) 379-391

27. FRÄDRICH, G. und POPPE, H.

Zur Therapie des Melanoms.

Dtsch. Med. Wschr. (1954) 1051

28. GARTMANN, H.

Traumatische Faktoren bei der Melanomentstehung.

Münch. Med. Wschr. 106 (1964) 2086-2091

29. GERLACH, A.

Grundsätze und Ergebnisse der chirurgischen Behandlung des
Melanoms.

Warschau; Nowotwory 13 (1963) 319

Ref. Arch. f. Geschwulstforschung 24 (1964) 276

30. GEORGE, PH.A., FORTNER, J.G. und PACK, G.T.
Melanoma with pregnancy.
Cancer 13 (1960) 854-859
31. GERTLER, G. und GARTMANN, H.
Zur Behandlung des Melanoms und seiner Vorstufen.
Dermat. Wschr. 136 (1957) 1109
32. GORDON, M.
Vererblichkeit und Biologie von Melanintumoren bei
Fischen.
Arch. f. Geschwulstforschung 2 (1950) 290
33. GORDON, S.
Melanotic sarcoma.
Canad. Med. Assoc. J. 63 (1950) 63
34. GOTTRON, H. und GERTLER, W.
Zur Frage des Übertritts von Melanogen von der Mutter
auf den Säugling über die Muttermilch.
Arch. Dermat. Syph. 181 (1940) 91-98
35. GREINER, K. und NEUMANN, W.
Neue Ergebnisse über die Nahbestrahlung des malignen
Melanoms.
Strahlentherapie 66 (1939) 89-95
36. GREITHER, A.
Hirnmetastasen eines zum Melanom entarteten Pigment-
naevus.
Hautarzt 1 (1950) 25

37. GRÜNEBERG, TH. und EGCELING, E.M.

Tiefe Vereisung zur Sicherung der elektro-chirurgischen
Behandlung des Melanocytoblastoms.

Hautarzt 12 (1961) 181

38. HAENISCH, G.F. und HOLTHUSEN, H.

Einführung in die Röntgenologie.

Georg Thieme Verlag, Leipzig, 1940, 380

39. HAMPERL, H.

Ausbreitung und Wachstum der Tumoren.

Arch. Klin. Chirurg. 295 (1960) 22

40. HARTL, H.

Über Melanoblastome der weiblichen Genitalorgane.

Strahlentherapie 103 (1957) 628

41. HELLRIEGEL, W.

Zur Behandlung der malignen Melanome.

Strahlentherapie 86 (1952) 548

42. HERGARTEN, H. und HERGARTEN, L.

Das Melanoblastom und seine Therapie mit eigenen Erfahrungen in der Nahstrahlungsmethode.

Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen. 75
(1951) 559

43. HESS, F.

Der Wert der Infrarotphotographie bei Beurteilung der malignen Melanome.

Hautarzt 7 (1960) 294-297

44. HESS, P.

Röntgen- und Radiumbehandlung.

Sonderbände zur Strahlentherapie, Nr. 24

Urban und Schwarzenberg, Berlin 1948

45. HESS, P.

Therapie und Prognose des Melanoblastoms.

Strahlentherapie 110 (1959) 413-419

46. HESS, P. und HESS, D.

Das Melanomproblem in neuer Sicht.

Strahlentherapie 119 (1962) 486

47. HINTZE, K.

Behandlung und Heilung des malignen Melanoms.

Arch. Klin. Chirurg. 183 (1935) 55

48. HOLCIK, L.

Localisation of malignant melanomas of the skin and
their significance.

Neoplasma 10 (1963) 547

49. JAEGER, H. und DELACRETAS, J.

Mélanome malin.

Dermatologica 104 (1951) 331

50. JORGSHOLM, B. und ENGBAHL, J.

Malignant melanoma.

Acta Radiologica 44 (1955) 417-431

51. JÜNGLING, O.

Strahlenbehandlung der bösartigen Geschwülste

Handbuch der gesamten Strahlenheilkunde 2 (1931) 539

52. KALKOFF, K.W.

Zur Therapie von Melanomalignomen und Naevuszellnaevi.
Strahlentherapie 98 (1955) 59

53. KALKOFF, K.W.

Das maligne Melanom und seine Beziehung zum Naevus pigmentosus.

Med. Klinik (1961) 1373

54. KAMINSKY, A. und KRINER, J.

Un caso de melanomatosis tratado con vacunacion antirrabica (Metodo Pack).

Ref. Zbl. Haut- u. Geschl. Krh. 88 (1954) 74

55. KIMMIG, J., WISKEMANN, A. und HERZBERG, J.J.

Zur Differentialdiagnose des malignen Melanoms mit Hilfe radioaktiven Phosphors.

Arch. Klin. u. Experiment. Dermat. 206 (1957) 133-135

56. KNOLL, K.

Naevus pigmentosus-Malignes Melanom.

Dtsch. Med. Wschr. 76 (1951) 1103

57. KORTING, G.W.

Über Klinik und Therapie der Melanome.

Dtsch. Ärzteblatt 7 (1964) 367-380

8 (1964) 455-461

58. KORY, R.G., TUCKER, R.G. und MENEELY, G.R.

Radioactive iodine in malignant melanoma.

Amer. J. of Roentg. 72 (1954) 119-123

59. KRESBACH, H.

Untersuchungs- und Behandlungsergebnisse beim Melanomalignom.

Zschr. f. Haut- u. Geschl. Krh. 38 (1965) 388-398

60. KREYSEL, H.W. und WOTZKA, E.

Malignes Melanom und Schwangerschaft.

Geburtshilfe u. Frauenheilkunde 25 (1965) 1162-1170

61. KROPP, U.

Beitrag zur Klinik und Therapie des malignen Melanoms.

Strahlentherapie 120 (1963) 202

62. LEONHARDI, J.

Über Harnchromogene bei Melanommetastasen in der Leber.

Arch. Dermat. Syph. 200 (1955) 255-256

63. LUBINUS, H.H.

Das Melanomproblem.

Arch. Klin. Chirurg. 285 (1957) 646

64. MARCHIONINI, P.

Verhandlungsbericht der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 1953.

Arch. Dermat. Syph. 200 (1955) 250

65. MARCUS, R. und ROTBLAT, J.

The application of radioactive isotopes in a case of multiple melanomata.

British J. of Radiol. 50 (1949) 541-549

66. MC CUNE, W.S.

Malignant melanoma.

Ann. Surg. 130 (1949) 318-326

67. MEYER-ARENDT, J.

Das Malignitätsproblem beim Melanoblastom.

Dtsch. Med. Wschr. (1953) 575

68. MEYER, H.W. und GUMPORT, ST. L.

Malignant melanoma.

Ann. Surg. 138 (1953) 643-658

69. MIESCHER, G.

Melanom.

Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten von J.

Jadassohn,

Berlin 1933 VII/3, 1005-1122

70. MIESCHER, G.

Über Klinik und Therapie der Melanome.

Arch. Dermat. Syph. 200 (1955) 215-238

71. MIESCHER, G.

Über Klinik und Therapie der Melanome.

Strahlentherapie 102 (1957) 1

72. MIESCHER, G.

Die Behandlung der malignen Melanome der Haut.

Fortschr. Röntgenstr. 93 Beiheft, (1960) 51

73. MIESCHER, G. und SCHÜRCH, O.

Zur Behandlung der bösartigen Melanome.

Dtsch. Zschr. f. Chirurg. 241 (1933) 633

74. MOM, A., ESQUIVEL, R. und POLAK, M.

Vacunacion antirrabica en los melanomas malignos.

Ref. Zbl. Haut-Geschl. Kr. 86 (1954) 55

75. MONTGOMERY, H.

Die histopathologische Unterscheidung der Pigmentnaevi,
juvenilen Melanome und Melanomalignome.

Hautarzt 9 (1958) 52-56

76. MÜLLER-MINY, H.

Die Behandlung der malignen Melanome.

Strahlentherapie 96 (1955) 310

77. NIKOLOWSKI, P.

Darf ein ruhender Naevus exstirpiert werden?

Dtsch. Med. Wschr. (1960) 681

78. NOSKO, L. und TAPPEINER, S.

Therapie und Verlauf maligner Melanome.

Strahlentherapie 95 (1954) 389

79. NOTTER, G.

Das maligne epibulbäre Melanom.

Strahlentherapie 96 (1955) 517

80. PACK, G.T.

Note on the experimental use of rabies vaccine for
melanomatosis.

Arch. of Dermat. Syph. 62 (1950) 694-695

81. PACK, G.T. und SCHARNAGEL, I.M.

The prognosis for malignant melanoma in the pregnant
woman.

Cancer 4 (1951) 324-334

82. PACK, G.T., GERBER, D.M. und SCHARNAGEL, I.M.

End results in the treatment of malignant melanoma.

Ann. Surg. 136 (1952) 905-911

83. PFEIFFER, J. und RÜDER, K.

Beitrag zur Strahlentherapie der malignen Melanome.
Med. Klinik 38 (1965) 1541-1543

84. PINCH, A.E.H.

Die Radiumtherapie der bösartigen Hautkrankheiten.
Handbuch der gesamten Strahlenheilkunde 2 (1931) 360

85. POPPE, H.

Klinik und Therapie der fortgeschrittenen Stadien des
Melanomalignoms.
Fortschr. Röntgenstr. 93 Beiheft (1960) 53

86. POPPE, H. und FRÄDRICH, G.

Excision oder Strahlenbehandlung des Melanoblastoms?
Langenbeck's Arch. Klin. Chirurg. 278 (1954) 50

87. PRICE, W.E. und DU VAL, M.K.

Regional lymph node dissection and malignant melanoma.
Effekt on survival.
Arch. Surg. 87 (1963) 747-750

88. REITMAN, P.H.

Radiation therapy of malignant melanoma.
Amer. J. of Roentg. 67 (1952) 286-293

89. RODE, I.

Die klinischen und strahlenbiologischen Eigenschaften
des Melanoblastoms.
Akadémiai Kiadó, Verlag der ungarischen Akademie der
Wissenschaften
Budapest 1962

90. SANTLER, R.

Zur Klinik, Therapie und Prognose des Melanomalignoms.
Hautarzt 14 (1963) 265-270

91. SCHIRREN, C.G.

Generalisierte Spätmetastasierung eines Melanomalignoms
der Aderhaut nach 13 Jahren.
Hautarzt 4 (1953) 227

92. SCHIRREN, C.G.

Zur Behandlung melanotischer Hauttumoren.
Med. Klinik (1960) 592

93. SCHIRREN, C.G.

Das Melanom.
Hautarzt 13 (1962) 61

94. SCHIRREN, C.G. und SCHEDEL, F.

Erwägungen zur Behandlung großflächiger Melanomalignome
hinsichtlich ihrer Eignung für das Röntgen-Nahbestra-
lungsverfahren.
Dtsch. Med. Wschr. 82 (1957) 781

95. SCHREUS, M. TH.

Verhandlungsbericht der Deutschen Dermatologischen
Gesellschaft 1953
Arch. Dermat. Syph. 200 (1955) 249

96. SCHREUS, H. TH.

Zur Pathologie und Therapie der Melanoblastome.
Dtsch. Med. Journal 9 (1958) 319

97. SCHREUS, H. TH.
Neue Auffassung des Melanomproblems.
Dtsch. Zschr. f. Chirurg. 295 (1960) 118
98. SCHREUS, H. TH.
Naevi und Melanome.
Z. Krebsforsch. 64 (1961) 125
99. SCHUERMAN, H.
Verhandlungsbericht der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 1953
Arch. Dermat. Syph. 200 (1955) 249
100. SCHUERMAN, H.
Melanosis circumscripta praecancerosa.
Ärztl. Wschr. 10 (1955) 149
101. SCHUERMAN, H.
Pigmentierungen der Haut, Naevi, maligne Melanome.
Dtsch. Med. Wschr. (1962) 1521
102. SINER, W.
Zur Klinik und Diagnostik der malignen Melanome.
Oncologica 17 (1964) 135
103. SINER, W.
Die moderne Diagnostik und Therapie des malignen Melanoms.
Ref. Zbl. Haut- u. Geschl. Krh. 116 (1964) 97
104. SODER, E. und OTT, G.
Melanoblastome, ihre Bedeutung und Behandlung.
Dtsch. Zschr. f. Chirurg. 294 (1960) 582

105. SÖLTZ-SZÖTZ, J.

Zellkulturuntersuchungen zur Melanomtherapie.

Wien. Med. Wschr. 113 (1963) 802-804

106. STEIN, G.

Ergebnisse der Strahlenbehandlung maligner Melanome.

Strahlentherapie 125 (1964) 485-489

107. STÜHMER, A.

Pigmentnaevi und ihre Behandlung.

Die Medizinische (1953) 735

108. TOMPKINS, V.N.

Cutaneous melanoma: Ulceration as a prognostic sign.

Cancer 6 (1953) 1215-1218

109. VALECCHI, C. und GIANNOTI, B.

Histochemische Befunde in Naevi und Melanomen. I. Beobachtungen über das Verhalten von Nukleinsäuren.

Ital. Gen. Rev. Derm. 4, Nr. 5 (1963) 7-13

Ref. Zbl. Haut- u. Geschl. Krh. 117 (1964) 243-244

110. VALECCHI, C. und GIANNOTI, B.

Histochemische Befunde der Naevi und Melanome (Acridinorange-Fluoreszenzmikroskopie)

Ital. Gen. Rev. Derm. 4, Nr. 6 (1963) 21-28

Ref. Zbl. Haut- u. Geschl. Krh. 118 (1965) 134

111. VALECCHI, C. und GIANNOTI, B.

Histochemische Befunde bei den Naevi und den Melanomen.

III. Diagnostische und prognostische Bedeutung der metachromatischen Reaktion des Stromas.

Rass. Derm. Sif. 17 (1964) 27-40

Ref. Zbl. Haut- u. Geschl. Krh. 118 (1965) 57

112. VERHAGEN, S.
Beitrag zur Behandlung der Melanoblastome.
Strahlentherapie 96 (1955) 423
113. VOLKSTÄDT, H.
Zur Behandlung melanotischer Hauttumoren.
Med. Klin. 55 (1960) 461
114. WERNSDÖRFER, R.
Gegenwärtiger Stand des Melanomproblems und die Strahlenbehandlung der Melanomalignome.
Zschr. f. Haut- u. Geschl. Krh. 23 (1957) 174
115. WERNSDÖRFER, R.
Zur Behandlung und Prophylaxe der Hautgeschwülste des malignen Melanoms.
Fortschr. Röntgenstr. 93, Beiheft, (1960) 55
116. WILDNER, G.P.
Zur Häufigkeit des malignen Melanoms.
Archiv für Geschwulstforschung 22 (1964) 71-80
117. WINDEYER, B.W.
Malignant melanoma of the skin.
Fortschr. Röntgenstr. 93, Beiheft, (1960) 52
118. YEATES, D.
Cutaneous melanoma.
Med. J. Austral. (1951) 215-217
Ref. Zbl. f. Haut- u. Geschl. Krh. 79 (1952) 58

Lebenslauf

Am 13.9.1937 wurde ich, Ute Linker, geb. Weber als Tochter des Kaufmanns Otto Weber und seiner Ehefrau Edith in Berlin-Karlshorst geboren. Die Volksschule besuchte ich vom Herbst 1943 bis zum Ende 1948 in Falkensee bei Berlin. Nach unserer Flucht wurde ich Ostern 1947 in Kassel auf der Heinrich-Schütz-Schule, einem Realgymnasium aufgenommen und bestand die Reifeprüfung an dieser Schule im März 1958. Im Sommersemester desselben Jahres begann ich mein Studium an der Philipps-Universität in Marburg/Lahn mit den Fächern Germanistik, Geschichte und Politik und wechselte im Sommersemester 1959 zur medizinischen Fakultät über. Das Vorphysikum bestand ich am 30.10.1960 in Marburg, das Physikum am 6.5.1962 in Göttingen, wo ich im Sommersemester und im Wintersemester 1961/62 studierte. Nach einem Studiensemester in Innsbruck 1962/63 kehrte ich nach Marburg zurück und bestand dort am 19.10.1965 das medizinische Staatsexamen.

Als Medizinalassistentin war ich in der Universitäts-Strahlenklinik in Marburg unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. du Mesnil de Rochemont tätig und anschließend auf der internen Abteilung des Marienkrankenhauses in Kassel unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Dörner. Zur Zeit befinde ich mich in der chirurgischen Pflichtausbildung im selben Krankenhaus.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren, Dozenten und Doktoren:

In Marburg: Bücher, Beckmann, Berendes, Braun-Falco, Dimroth, Exner, Gedigk, Grüter, Hamm, Hartmann, Hensel, Hildebrandt, Hornung, Huber, Jacob, Keßler, Linneweh, Lübbers, Martini, du Mesnil de Rochemont, Neubauer, Niessing, Oksche, Overbeck, Petry, Rohen, Sauer, Schleyer, Schmid, Schölmerich, Schwaiger, Seidel, Siegert, Siess, Straub, Walcher und Würterle.

In Göttingen: Brandis, Bushe, Deuticke, Hellner, Hollmann, Kirchhoff, Kleinsorg, Koncz, Kramer, Lendle, Lindsbach, Schoen und Südhof.

In Innsbruck: Halhuber, Hittmair, Huber, Konzett, Lang, Preißecker, Rössler, Tapfer und Steiner.

Herrn Prof. Dr. med. Heß danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und seine allzeit freundliche Unterstützung bei der Entstehung der Arbeit.

Ausserdem danke ich Herrn Prof. Dr. med. du Mesnil de Rochemont, Herrn Prof. Dr. med. Schwaiger und Herrn Prof. Dr. med. Braun-Falco für die Erlaubnis, das Krankenarchiv ihrer Klinik für diese Arbeit auswerten zu dürfen.

